

L'HORMONE OCYTOCIQUE ET SES APPLICATIONS EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 22 Juin 1964

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Frédéric BOCH

Né le 29 Juillet 1938, à STRASBOURG (Bas-Rhin)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1964

L'HORMONE OCYTOCIQUE ET SES APPLICATIONS
EN MEDECINE VETERINAIRE

L'HORMONE OCYTOCIQUE ET SES APPLICATIONS EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 22 Juin 1964

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Frédéric BOCH

Né le 29 Juillet 1938, à STRASBOURG (Bas-Rhin)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1964

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Directeur	M. FLORIO
Directeur honoraire	M. JUNG
Directeur honoraire	M. TAPERNOUX
Professeur honoraire	M. CUNY

PROFESSEURS

14 chaires

Pharmacie et Toxicologie	MM. TAPERNOUX
Anatomie descriptive, Extérieur, Anatomie appliquée	BARONE
Physiologie, Thérapeutique, Pharmacodynamie	BOST
Histologie, Embryologie, Anatomie pathologique	LUCAM
Hygiène et industrie des aliments d'origine animale	FLACHAT
Zoologie appliquée, Parasitologie externe, Parasitologie interne .	EUZEBO
Pathologie médicale des équidés et des carnivores. Législation vétérinaire	FLORIO
Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour	COTTEREAU
Technique chirurgicale, Pathologie chirurgicale	COLLET
Obstétrique, Pathologie de la Reproduction	BERTRAND
Microbiologie, Immunologie, Maladies contagieuses, Police sani- taire	JOUBERT
Ethnologie, Hygiène, Zootechnie, Economie rurale	FROGET
Botanique appliquée, Agronomie, Alimentation	JEAN-BLAIN
Physique et Chimie biologiques et médicales	MAGAT

CHEFS DE TRAVAUX

MM. BUSSIERAS, FERNEY, RUCKEBUSCH, OUDAR, Agrégés.
MM. LAPRAS, LE NIHOUANNEN, VAN HAVERBEKE,
JEAN-BLAIN Claude, CHANTEGRELET.

ASSISTANTS

MM. BLAVIGNAC, PROY, VERINE

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur CHATONNET, de la Faculté de Médecine.
Premier Assesseur : Monsieur le Professeur BOST, de l'Ecole Vétérinaire.
Deuxième Assesseur : Monsieur le Professeur RUCKEBUSCH, de l'Ecole Vétérinaire.

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE ET A MA TANTE

En hommage pour tous les sacrifices consentis pour moi, modeste témoignage de reconnaissance et de profonde affection.



A MA FIANCEE

A MA SCEUR ET A MES FRERES

A MES AMIS

A TOUS NOS MAITRES DE L'ECOLE NATIONALE
VETERINAIRE DE LYON

En gage de respectueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHATONNET

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre jury
de thèse.

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BOST

Qui nous a fait l'honneur de nous
confier ce travail.

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE MAÎTRE DE CONFÉRENCES RUCKEBUSCH
Docteur ès Sciences

Qui a inspiré et dirigé ce travail.
Nous lui témoignons ici notre vive
reconnaissance pour la confiance et la
bienveillance qu'il nous a toujours
témoignées.

Hommages respectueux.

INTRODUCTION

La neuro-hypophyse a fait l'objet de nombreux travaux tant en France qu'à l'étranger, et nos connaissances en ce domaine ont progressé très rapidement.

Les extraits post-hypophysaires sont schématiquement dotés de deux activités hormonales principales :

- l'une anti-diurétique et vasopressive ;
- l'autre ocytocique.

C'est cette dernière que nous allons étudier, bien qu'il soit souvent difficile de dissocier l'effet des deux hormones neuro-hypophysaires.

Nous retracerons l'historique de la découverte de l'ocytocine avant d'étudier ses propriétés chimiques, puis sa sécrétion et ensuite ses propriétés physiologiques.

La bonne connaissance de ces diverses propriétés nous permettra enfin d'envisager diverses applications sur le plan thérapeutique.

PREMIERE PARTIE

L'HORMONE OCYTOCIQUE

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Dès le début du XX^e siècle, Dale (1909) (64) constate que les extraits bruts du lobe postérieur de l'hypophyse provoquent la contraction de l'utérus in vivo et in vitro.

Peu de temps après, Ott et Scott (1910) découvrent l'action sur la glande mammaire (171).

C'est en 1928 que Kamm et ses collaborateurs préparent un extrait post-hypophysaire : la Pitocine contenant surtout de l'ocytocine mais aussi un taux non négligeable de vasopressine (140).

L'ocytocine est obtenue pure à partir d'hypophyses animales par Livermore et Du Vigneaud, en 1949 (157). Sa formule est établie en 1953 simultanément par Tuppy, à Vienne (223), Fromageot, à Paris (231) et Du Vigneaud (230) dont les travaux sont couronnés en 1955 par le Prix Nobel de Chimie.

Boissonnas (30) refait la synthèse de cette hormone. En février 1956, le stade de la fabrication industrielle est atteint (*).

(*) « Syntocinon » des Etablissements Sandoz.

Les premiers analogues synthétiques sont ensuite obtenus par Boissonnas (30) et par Rudinger (195).

L'hormone ocytotique se trouve ainsi nettement individualisée à côté de l'anti-diurétique vasopressine non encore séparée.

CHAPITRE II

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DE L'OCYTOCINE

1. - Extraction

Les différents auteurs utilisent l'extrait brut du lobe postérieur d'hypophyse de bœuf. Ce sont surtout des méthodes chimiques qui sont employées pour l'extraction puis la séparation de l'hormone ocytocique :

Dupley, 1919 (82) utilise la solubilité de l'ocytocine dans le butanol.

Kamm, 1928 (140) dans un mélange acide acétique-éther.

Stehle et Fraser, 1935 (212) l'obtiennent en précipitant par l'acétate d'éthyle à partir d'une solution méthylique.

Irving, Dyer et Du Vigneaud, 1941 (134) emploient l'électrophorèse, le support de l'activité antidiurétique vasopressive migre vers la cathode 6 fois plus vite que celui de l'activité ocytocique.

Potts et Gallacher, 1941 (184) ont utilisé leur différence d'affinité vis-à-vis d'une substance échangeuse de cations ; la fraction antidiurétique étant absorbée préférentiellement à la fraction ocytocique.

Du Vigneaud et coll., 1949 (157) achèvent l'isolement des fractions actives en tant que substances pures au moyen d'un appareil de distribution à contre-courant, du type de celui imaginé par Craig : ils isolent ainsi l'ocytocique et la vasopressine pures, naturelles par :

- la distribution à contre-courant entre des solvants non miscibles ;
- la séparation chromatographique sur papier, colonne d'amidon ou résine échangeuse d'ions.
- l'électrophorèse des polypeptides.

L'extrait brut des hypophyses de bœuf est au préalable traité selon le procédé de Kamm pour obtenir la purification partielle nécessaire à la distribution à contre-courant.

a) On obtient l'ocytocine naturelle sous forme pratiquement pure à la fin de la distribution à contre-courant entre les deux solvants non miscibles :

- l'alcool butylique ;
- l'acide acétique à 0,05 pour 100 (le coefficient de partage de l'ocytocine est égal à 0,4).

La pureté a été confirmée par l'analyse chimique des amino-acides. De plus, l'ocytocine naturelle purifiée a été caractérisée sous forme de flavianate cristallisant en aiguilles biréfringentes et dont le point d'ébullition se situe entre 190 et 200°C.

b) La même méthode est utilisée pour isoler la vasopressine. A partir de ces principes purs, on a pu définir l'unité ocytocique et l'unité antidiurétique vasopressive.

1 unité ocytocique = 1,25 microgramme de polypeptide ocytocique purifié (181).

2. - Caractères physico-chimiques

Poids moléculaire : l'obtention sous forme pure de l'ocytocine et de la vasopressine a permis d'en déterminer le poids moléculaire.

Le P.M. de l'ocytocine est de 1.007.

Le P.M. de l'arginine vasopressine est de 1.084.

Le P.M. de la lysine vasopressine est de 1.056.

Propriétés électrophorétiques : les deux hormones sont des ampholytes. Le point isoélectrique de l'ocytocine est à pH : 7,7, celui de l'arginine-vasopressine est à pH : 10,9.

Inactivation chimique : Les hormones neuro-hypophysaires sont inactivées spécifiquement par le thioglycolate de sodium. Lors de dosages de l'ocytocine dans le sang, l'action de certains enzymes protéolytiques, le contact avec le verre ou même la dilution du plasma, font apparaître des polypeptides ayant une action sur l'utérus de rate (9, 10, 154, 198). Pour éliminer l'interférence de ses substances et obtenir des concentrations hormonales décelables il faut utiliser une méthode d'extraction de l'ocytocine (159). Par addition de thioglycolate à l'extrait, on inactive l'ocytocine et la vasopressine par rupture du pont disulfure de leur molécule.

La concentration en ocytocine est ainsi estimée par la différence d'activité de l'extrait avant et après le traitement par le thioglycolate (27).

3. - Formules de constitution

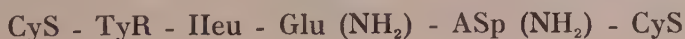
Les longues recherches de Du Vigneaud (102) dans la chimie des hormones neuro-hypophysaires ont établi la structure de l'ocytocine.

L'ocytocine est composée :

a) D'un pentapeptide cyclique contenant de la cystine avec un groupement aminé libre. Celui-ci peut s'ouvrir (réaction réversible) par réduction du pont disulfure en donnant deux résidus de cystéine :



La confirmation de la structure proposée a été fournie par la synthèse par Ressler (185). Ce pentapeptide ne possède qu'un faible effet biologique :

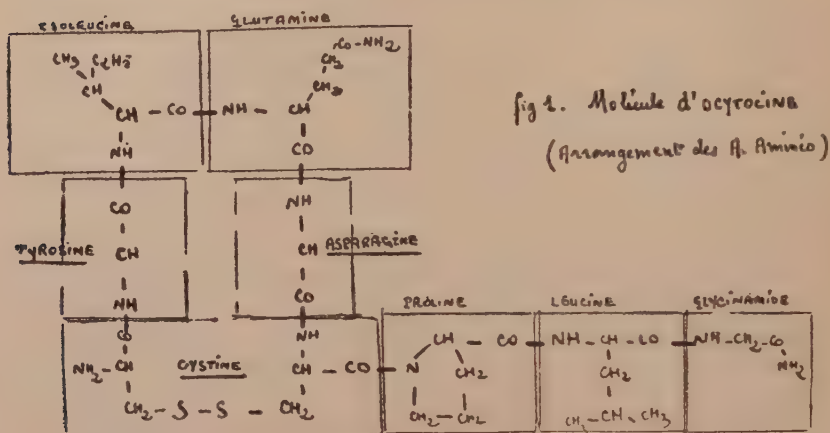


b) D'une chaîne latérale tripeptidique d'une importance biologique considérable.

Trois groupements amides sont rattachés respectivement à l'acide aspartique, à l'acide glutamique et au glyco-colle.

Par l'hydrolyse, l'ocytocine libère huit acides aminés, qui ont tous la configuration L.

La formule développée est donnée par la figure I.



Sa structure a été confirmée par synthèse par Du Vigneaud et coll. (230) le produit synthétique étant identique à l'hormone naturelle en égard à son activité biologique et à ses caractéristiques physico-chimiques.

La vasopressine, de structure très voisine, ne diffère de l'ocytocine que par deux acides aminés (226) :

dans le cycle pentapeptidique, l'isoleucine est remplacée par la phénylalanine et dans la chaîne latérale, la leucine est remplacée

— soit par la lysine (chez le porc), soit par l'arginine (chez l'homme, le singe et le bœuf).

CyS - TyR - Phényl - Glu (NH₂) - Asp (NH₂) - Cys - Pro - Arg ou Lys - Gly (NH₂)

Trois octapeptides possédant une activité biologique, ont été extraits du tissu neuro-hypophysaire de *mammifères* :

l'ocytocine, l'arginine-vasopressine (232, 231) et la lysine vasopressine. L'ocytocine a été isolée de lobes postérieurs de bœuf (181), de porc (182), de cheval (4) et d'homme (155). On peut donc assurer que les mammifères ne sécrètent qu'une ocytocine. Mais il existe deux vasopressines : l'une sécrétée par le porc (lysine-vasopressine), l'autre (arginine-vasopressine) sécrétée par tous les autres mammifères (84).

CHAPITRE III

DOSAGES BIOLOGIQUES

Les deux hormones neuro-hypophysaires ont des caractères propres que nous rappelons :

L'ocytocine provoque la contraction de l'utérus (130), l'excrétion du lait (55) et un effet vaso-dépresseur chez les oiseaux et certaines espèces animales.

L'hormone antidiurétique vasopressive diminue la diurèse en permettant la réabsorption facultative de l'eau par le rein et augmente la pression sanguine par effet périphérique sur les fibres lisses des vaisseaux sanguins.

Mais ces deux hormones ont aussi des points communs rendant difficile l'établissement de tests sélectifs :

L'ocytocine exerce un léger effet vasopresseur (de l'ordre de 1 à 100 par rapport à l'hormone antidiurétique) et antidiurétique (dans la proportion de 1 à 200) (86, 108).

L'hormone antidiurétique, de son côté, possède une certaine activité ocytocique (dans la proportion de 1 à 15 par rapport à l'ocytocine). Aussi, pour mesurer le pouvoir ocytocique et le pouvoir antidiurétique des préparations a-t-on recours à un étalon de référence.

L'« International Standard for Extracts of Pituitary (Posterior Lobe) » est une poudre sèche préparée à partir de neuro-hypophyses de bœuf fraîches et extraite à l'acétone.

L'activité biologique de l'ocytocine et de la vasopressine est exprimée en unités internationales :

$$1 \text{ UI} = 10^3 \text{ m U} = 10^6 \mu\text{U}$$

— l'unité internationale ocytocique est l'activité ocytocique spécifique correspondant à celle de 0,5 mg de la poudre standard (Voetglin) ;

— l'unité internationale antidiurétique vasopressive est l'activité antidiurétique vasopressive spécifique correspondant à celle de 0,5 mg de la poudre standard Internationale.

Les principaux tests biologiques préconisés (voir tableau) sont :

1° L'UTÉRUS DE COBAYE :

La méthode préconisée par Dale et Laidlaw (65) basée sur la comparaison de l'action d'un extrait inconnu avec un extrait standard sur un utérus en survie dans une solution de Ringer. Les cobayes doivent être en di-œstrus car les utérus stimulés par les œstrogènes présentent trop de contractions rythmiques spontanées. Les extraits sont ajoutés au bain et la réponse contractile enregistrée après amplifications de 8 à 10 fois à l'aide d'un levier.

Les modifications de la composition ionique du milieu de survie (solution de Ringer) ont suscité beaucoup de recherches, en particulier celles des ions Ca^{++} et Mg^{++} : recherches de Kochman (143), Jalon (136) pour le Ca^{++} , de Burn et Dale (39) pour le Mg^{++} .

2° L'UTÉRUS DE BREBIS :

Trendelenbrug (222) propose l'utilisation de l'utérus de brebis, en fragments de 3 cm, placés dans du liquide de Tyrode. Cette préparation présente une sensibilité très variable.

3° L'UTÉRUS DE RATE :

Holton (130) enregistre la contraction de l'utérus isolé de rate dans le liquide de Locke. L'utérus doit provenir

d'un animal en œstrus. Pour réduire les contractions rythmiques spontanées de la préparation, on abaisse la température du bain à 28° C. Cette méthode est retenue par la Pharmacopée Britannique (British Pharmacopeia Test).

Dans la variante décrite par Gaddum (104), on utilise l'utérus de rate en œstrus à l'air libre : l'extrait à tester est appliqué directement sur la préparation. Les réponses contractiles sont, dans cette méthode, très régulières.

4° L'UTÉRUS HUMAIN :

L'utérus humain, in situ, fut utilisé par Caldeyro Barcia et collaborateurs (40). Ces auteurs mesurent à l'aide de sondes intra-utérines la pression et la fréquence des contractions. Les résultats sont donnés en « Unités Montevideo ». La valeur de cette méthode est limitée.

5° L'UTÉRUS DE CHATTE OU DE LAPINE :

L'utérus de chatte ou de lapine in situ perdent après section thoracique médiane de la moelle, leur motilité spontanée et deviennent très sensibles à l'ocytocine (1 à 5 mU), mais l'erreur faite sur les dosages dans les cas d'utilisation d'un utérus « in situ » est sûrement grande, car on ne connaît pas le taux de répartition de l'ocytocine dans le sang, le liquide interstitiel et les autres tissus.

6° LA PRESSION ARTÉRIELLE DU POULET :

Le test de Coon (53) est basé sur la mesure de l'abaissement de la pression sanguine qui, chez le poulet, est très net pour la seule ocytocine.

7° L'ÉJECTION DU LAIT CHEZ LA LAPINE (en lactation) :

Cette méthode, décrite par Van Dyke et collaborateurs (86), envisage la mesure de la pression intra-mammaire

après l'injection intra-veineuse d'ocytocine, ou d'un extrait à tester, Fitzpatrick (97), préconise l'injection intra-artérielle chez la lapine en lactation.

8° L'ÉJECTION DU LAIT CHEZ LE COBAYE :

La méthode de Tindal et Yokoyama (221) qui envisage la mesure de la pression intra-mammaire, après injection intra-veineuse ou intra-artérielle de l'ocytocine chez le cobaye anesthésié, s'avère être d'une très grande sensibilité :

— après injection intra-veineuse (jugulaire), le temps de latence est de 15 secondes, la sensibilité est de 0,05 à 0,3 mU ;

— après injection intra-artérielle (saphène interne), le temps de latence est de 5 secondes, la sensibilité est de 1 μ U.

Résumé des principales méthodes de dosage et de leur sensibilité respective

MÉTHODE	SENSIBILITÉ Concentration minimum en mU/ml	RÉFÉRENCES
<i>Poule</i> : Abaissement de la pression sanguine	100	Coon (1939).
<i>Rate</i> : Utérus isolé dans le liquide de survie	2 à 4	Holton (1948).
<i>Rate</i> : Utérus isolé à l'air libre	0,5 à 2	Gaddum (1953).
<i>Lapine</i> : Ejection du lait après injection intra-veineuse	5	Van Dyke et Coll. (1955).
<i>Lapine</i> : Induction du part	100	Berde et Cerletti (1958).
<i>Lapine</i> : Ejection du lait après injection intra-artérielle ...	0,5 à 1	Fitzpatrick (1960).
<i>Cobaye</i> : Pression intra-mammaire		
Intra-veineuse	0,05 à 0,3	Tindal et Yokoyama
Intra-artérielle ...	0,001	(1962).

CHAPITRE IV

ANALOGUES SYNTHETIQUES DE L'OCYTOCINE

La première synthèse de l'ocytocine (230) et le développement d'un processus de fabrication à l'échelle industrielle (30) ont ouvert le chemin à la production de polypeptides dans lesquels un ou plusieurs acides aminés de l'ocytocine sont remplacés par d'autres groupes d'acides aminés.

1° NOMENCLATURE :

L'augmentation du nombre de ces analogues de l'ocytocine a incité Berde et Konzett à proposer un système de nomenclature simple et clair (147).

La séquence des amino-acides dans l'ocytocine est la suivante :

Cys-tyR-Ileu-Glu(NH₂)-Asp(NH₂)-Cys-PRO-Leu-Gly(NH₂).

Les amino-acides sont numérotés.

L'analogue où l'Isoleucine est remplacée par la Phénylalanine aurait cet agencement :

CyS-TyR-Phe-Glu(NH₂)-Asp(NH₂)-CyS-Pro-Leu-Gly(NH₂).

Le numéro de l'acide-amino qui est remplacé est indiqué après le nom de celui qui le remplace :

Phénylalanine³ Ocytocine (Phe³ - Ocytocine)

2° ASPECTS QUANTITATIFS :

Pour détecter et mesurer le potentiel biologique de ces dérivés de l'ocytocine, Berde, Cerletti et Konzett utilisent quatorze tests (21).

Ces tests comprenant notamment des essais sur :

- l'utérus de rate in vitro (130) et in situ (26) ;
- l'utérus de chatte in vitro (130) et in situ (26) ;
- l'utérus de lapine, pour ce qui est des effets ocyto-ciques utérins ;
- la glande mammaire de lapine en lactation, pour ce qui est de l'éjection du lait ;
- la pression sanguine du poulet (53, 220), du rat (68) ;
- le chat spinal ;
- l'iléon de rat isolé, etc...

Ces études ont montré que certains composés obtenus par remplacement d'un acide aminé dans la molécule d'ocytocine possédaient une activité biologique considérable.

En particulier :

- la phénylalanine² - ocytocine.
- la phénylalanine³ - ocytocine.
- la leucine³ - ocytocine.
- la valine³ - ocytocine.
- et la lysine⁸ - ocytocine (21).

D'autres composés ne possèdent qu'une activité biologique minime, voire nulle :

- Seryl³ - ocytocine.
- Tyrosyl³ - ocytocine.
- Tryptophényl³ - ocytocine.
- L'isoglytamine⁴-ocytocine étudiée par Ressler et Du Vigneaud (186).

La glutamine⁵ - ocytocine synthétisée dans les laboratoires Sandoz par Boissonas (30) est pratiquement dépour-

vue d'activité. Des composés obtenus par substitution de plusieurs acides aminés possèdent également une activité biologique. Ainsi, la Tyrosyl³ - lysyl⁸ - ocytocine exerce une action vasopressive appréciable. La Phénylalanyl² - phénylalanyl³ - lysyl⁸ - ocytocine garde une action notable dans l'éjection du lait à côté d'une action antidiurétique vasopressive.

D'une façon générale, les polypeptides contenant la chaîne latérale tripeptidique de la lysine vasopressine possèdent une activité biologique intermédiaire entre celle de la vasopressine et celle de l'ocytocine.

3° DIFFÉRENCES QUALITATIVES :

Les propriétés biologiques de ces composés étant comparées à la suite de leurs effets pharmacologiques dans différents tests, la valeur de l'effet ocytocique, essayé sur l'utérus de rate *in vitro*, est arbitrairement fixée à 100. Les activités vis-à-vis des autres tests sont ensuite calculées sur cette base.

La phénylalanyl² ocytocine, qui possède des qualités ocytociques prédominantes, est aussi un faible antidiurétique et un léger vaso-presseur. L'activité ocytocique la plus importante s'observe sur l'utérus de chatte *in vivo*.

L'analogue phénylalanyl, appelé « oxypressine » par Katzojaunnis (141), « analogue P » par Berde, Doepfner et Konzett (26), ou phénylalanyl³ ocytocine par Konzett (146), est l'intermédiaire chimique type entre la vasopressine et l'ocytocine. Elle possède les caractères biologiques de ces deux hormones.

La leucyl³ ocytocine et la valyl³ ocytocine sont les plus intéressantes du point de vue clinique. Leur pouvoir ocytocique est *in vivo* beaucoup plus prononcé que sur les tests *in vitro*. Il n'existe aucune explication immédiate de ce phénomène. Selon Berde (21), l'absence d'ocytocinase dans le sérum de rate, de lapine et de chatte, serait à l'origine de ce phénomène. D'autres chercheurs (46) ont montré que

l'injection de valyl³ ocytocine (analogue U) chez la femme, enceinte provoque des contractions utérines à des doses deux fois moindres que l'ocytocine. Ces résultats sont confirmés par Smyth (210) qui, comparant l'ocytocine et la valyl³ ocytocine, obtient les mêmes effets avec des doses réduites au quart.

Les recherches d'homologues supérieurs de l'ocytocine n'ont pas progressé aussi rapidement que celles des analogues. Récemment, les laboratoires Sandoz ont fait la synthèse d'un nonapeptide possédant les huit acides aminés de l'ocytocine naturelle et, en plus, une molécule de tyrosine.

Cys - TyR - TyR - Ileu - Glu(NH₂) - Asp(NH₂) - CyS -
P_{Ro} - Leu - Gly(NH₂).

Ce Nonapeptide exerce un effet inhibiteur vis-à-vis de l'ocytocine, quand il est administré peu de temps avant l'hormone dans les tests suivants :

— pression sanguine du poulet,

— contraction utérine in vitro (utérus de rate, de lapine) (144) (107).

La possibilité d'un mécanisme compétitif entre les deux polypeptides a été suggérée par Ressler et Rachele (188).

CHAPITRE V

PRODUCTION D'OCYTOCINE DANS L'ORGANISME

1. - Lieu de formation

L'ocytocine et la vasopressine furent longtemps dénommées hormones post-hypophysaires, ce qui laissait entendre qu'elles étaient sécrétées par le lobe nerveux de cette glande. On sait, à l'heure actuelle, qu'il n'en est rien et qu'il faut tenir compte de l'existence d'une neuro-sécrétion d'origine hypothalamique, les hormones étant élaborées dans le complexe hypothalamo-hypophysaire.

Pour Herring (123), les hormones du lobe postérieur de l'hypophyse étaient des produits de sécrétion des cellules basophiles de l'adéno-hypophyse qui migraient dans le lobe postérieur et s'y transformaient en masses hyalines (corps de Herring).

En 1939, Collin (52) émit l'hypothèse de la « neurocrinie » ; le produit de la sécrétion hypophysaire ou colloïde hypophysaire diffuserait vers l'hypothalamus en suivant les fibres nerveuses de la tige hypophysaire. Cette hypothèse s'est avérée fausse.

En 1930, Bucy décrit dans le lobe postérieur des cellules dénommées « pituicytes » qui furent, pendant quelques années, considérées comme les éléments sécréteurs de la portion nerveuse de l'hypophyse (38). On connaissait depuis longtemps les connections nerveuses intimes entre l'hypothalamus et la glande pituitaire. La séparation de la pituitaire postérieure de l'hypothalamus entraîne une atrophie de celle-ci et elle cesse de sécréter ; les extraits de la

glande atrophiée n'en possèdent ni propriété ocytocique, ni propriété vasopressive ou antidiurétique (93). L'étude histologique montre que la partie postérieure ne possède pas de cellules sécrétrices capables de produire des hormones. Peu à peu se dégage l'idée d'une hormone « neuro-hypophysaire ». Le terme de « neuro-hypophyse » peut être défini, depuis Fischer, Ingram et Ranson (94), comme une unité comprenant :

- les neurones de certains noyaux hypothalamiques dont les plus importants sont les noyaux supra-optiques et para-ventriculaires ;

- leurs axones ;

- la tige infundibulaire et son prolongement dans le plancher du troisième ventricule appelé éminence médiane ;

- la protubérance infundibulaire ou lobe postérieur de l'hypophyse.

Les investigations de E. et B. Sharrer (199, 200, 201, 202) et de Bargmann (12, 13, 14) montrent que, chez les invertébrés et vertébrés, certains neurones de l'hypothalamus produisent des granulations neuro-sécrétoires qui migrent le long des axones ; la progression de long des filets nerveux est de 3 mm par jour chez le rat. Les arguments histologiques ont été apportés par Bargmann (11) et Stutinsky (213, 214) qui ont découvert la coloration sélective des granulations neuro-sécrétoires par la méthode de Gomori (chrome-hématoxyline). On a ainsi constaté qu'après section du tractus supra-optico-hypophysaire, la substance Gomori positive s'accumulait dans l'hypothalamus (Hild et Zetler) (128). En 1954, les mêmes auteurs (242), avec la même technique, ont pu suivre la migration des granulés neuro-sécrétoires dans les voies nerveuses reliant les noyaux hypothalamiques à la neuro-hypophyse.

Les études de Hild et Zetler (124, 125, 126, 127) et Wingstrand (240) ont montré que le matériel neuro-sécrétoire assurait le transport des hormones, mais était distinct

des hormones post-hypophysaires. On se demande aujourd'hui si la substance de transport Gomori-positive est associée à l'ocytocine et à la vasopressine dans quelques extraits hypophysaires (3).

Toutes ces recherches nous montrent que ce sont les neurones des noyaux associés supra-optiques et para-ventriculaires qui sécrètent l'ocytocine et la vasopressine. Les hormones liées à un transporteur migrent à l'intérieur ou le long des axones du tractus supra-optico-hypophysaire vers le lobe postérieur qui fonctionne comme un centre de stockage.

Les terminaisons des nerfs sont en relation intime avec les capillaires sanguins (29). La neuro-sécrétion s'accumule autour des capillaires sanguins (observations directes chez la girafe, de ces granules à proximité des capillaires) (110).

Il est à noter que les extraits des noyaux supra-optiques, de même que ceux des noyaux para-ventriculaires, possèdent à la fois des propriétés ocytociques, vasopressives et antidiurétiques (85) : ce qui semble indiquer que l'ocytocine et la vasopressine ne se forment pas dans des régions différentes de l'hypothalamus. Cependant, Olivecrona (170) a montré l'importance particulière des noyaux para-ventriculaires dans la production d'ocytocine. La destruction de ces noyaux (chez le chat) entraîne une diminution élective du contenu ocytocique de l'hypophyse. Selon Pardoe et Weatherall (175), l'ocytocine et la vasopressine seraient contenues dans des mitochondries différentes.

2. - Régulation de la sécrétion

De nombreuses stimulations d'ordre physiologique ou expérimental sont capables de provoquer la sécrétion de l'hormone ocytocique.

a) *Stimuli physiologiques.*

Durant la parturition, la distension des différentes parties du tractus génital (utérus, vagin, col) excite les voies nerveuses de la moelle, puis l'hypothalamus, ce qui déclenche la sécrétion ocytotique, à l'origine elle-même d'un renforcement des contractions utérines. Ainsi, chez les bovins, une manipulation de l'utérus ou du col provoque-t-elle une sécrétion d'ocytocine indiquée à la fois par la descente du lait et par une augmentation des contractions utérines (96). Cette méthode est du reste utilisée empiriquement par les indigènes de l'Afrique. Lors de rétention du lait, ils insufflent de l'air dans le vagin ou y introduisent un os long.

Le même procédé peut être utilisé pour les vaches qui retiennent leur lait. La distension des parois vaginales par une vessie en caoutchouc suffit à provoquer une décharge d'ocytocine favorisant la descente du lait.

Durant le coït ou lors de l'insémination artificielle (72, 73), l'excitation réflexe de la neuro-hypophyse entraîne également la sécrétion ocytotique, ce qui explique la possibilité d'éjection de lait observée chez les femelles laitières au cours du coït. L'hormone ainsi libérée est responsable d'une augmentation de la motilité utérine, facilitant le transit des spermatozoïdes (117).

Durant l'allaitement, c'est la stimulation sensorielle du mamelon qui est responsable de la sécrétion réflexe de l'hormone ocytotique. Celle-ci, par contraction du tissu myo-épithélial des acini, entraîne l'éjection du lait dans le canal galactophore.

b) *Stimuli expérimentaux.*

La stimulation électrique du tractus supra-optico-hypophysaire (113) ou de la tige pituitaire chez le lapin (116) peut augmenter l'intensité des contractions utérines.

La stimulation localisée des noyaux supra-optiques et para-ventriculaires augmente également la sécrétion d'ocy-

tocine. La mise en évidence de ses effets sur l'utérus et la glande mammaire a été faite chez la lapine en œstrus (57, 59), ainsi que la chèvre (éjection de lait) (8).

L'augmentation de la pression osmotique du sang peut aussi stimuler les osmose récepteurs hypothalamiques de Verney (229) et provoquer la sécrétion simultanée d'hormone antidiurétique et d'hormone ocytocique. Ce double phénomène se traduit par un renforcement des contractions utérines (1) et l'éjection du lait (7).

L'action stimulante vis-à-vis de la sécrétion ocytocique de diverses substances pharmacodynamiques (acétylcholine, nicotine, certains anesthésiques) peut être également démontrée. Toutefois, il faut signaler que les différents stimuli qui provoquent la sécrétion ocytocique ne sont pas tous spécifiques ; ceci a été démontré pour :

- le coït (101, 111) ;
- l'allaitement (58, 139, 177) ;
- le stimulus osmotique (1, 129) ;
- la stimulation électrique hypothalamique (112) ;
- la stimulation chimique (48).

Par ailleurs, certains stimuli émotionnels inhibent la sécrétion ocytocique (62) et stimulent la sécrétion d'hormone antidiurétique (229).

3. - Rapport de sécrétion Ocytocine Vasopressine

L'application de certains stimuli expérimentaux (tels que la déshydratation ou l'administration de solutions salines) entraîne une déplétion du contenu hormonal de la post-hypophyse, consécutive à la sécrétion des hormones ocytocique et antidiurétique. Cependant, la post-hypophyse ne libère pas les deux hormones simultanément et en quantités égales. La substance ocytocique est souvent sécrétée en quantité beaucoup plus grande que la substance antidiurétique.

tique vasopressive, de sorte que le rapport de sécrétion
ocytocine
————— est supérieur à 1. Ce rapport de sécrétion
vasopressine
ocytocine
————— varie de la manière suivante (112) :
vasopressine

— Il est égal à $\frac{4}{1}$ après stimulation électrique de la
neuro-hypophyse ;

— il est égal à $\frac{30}{1}$ après injection intra-carotidienne de
solution saline hypertonique ;

— il est égal à $\frac{100}{1}$ après la tétée.

Ces constatations ont conduit à envisager les corrélations pouvant exister entre les deux sécrétions.

La variabilité du rapport suggère :

1° soit la formation d'une seule substance présentant les deux activités. Les chaînes latérales actives correspondent à l'une ou l'autre des activités, étant sécrétées séparément dans le courant sanguin selon les besoins de l'organisme : c'est l'hypothèse émise par Van Dyke (83) ;

2° soit la formation de deux ou plusieurs molécules différentes, chacune sécrétée indépendamment et possédant une activité spécifique.

On pense, à la suite des travaux d'Acher et Fromageot (5), que les octapeptides isolés par Du Vigneaud (230) sont deux hormones neuro-hypophysaires indépendantes.

Les arguments invoqués sont les suivants :

a) les deux polypeptides actifs extraits de la neurohypophyse par Van Dyke (83) se comportent, vis-à-vis des agents chimiques et enzymatiques, comme des octapeptides purs ;

b) les procédés modernes d'extraction qui n'ont pas recours à l'hydrolyse (tels que la distribution à contre-courant entre deux solvants non miscibles ou l'électrophorèse) dissocient la protéine active en deux substances responsables, respectivement, des activités ocytociques et vasopressives ;

c) le rapport $\frac{\text{ocytocine}}{\text{vasopressine}}$ dans la neuro-hypophyse

varie d'une partie du système neuro-sécrétoire à l'autre.

L'hypothalamus renferme presque uniquement de la vasopressine ; il ne contient que 1 pour 100 de l'ocytocine totale (sauf chez le chien : 8 pour 100), les 99 pour 100 restants étant stockés dans le lobe postérieur. Chez le rat (5), ce rapport augmente durant la lactation et la parturition, par diminution du taux d'ocytocine. La déplétion de la neuro-hypophyse en ocytocine seulement se constate enfin chez les seules chiennes allaitantes (79). Ces derniers faits suggèrent une sécrétion indépendante de l'ocytocine.

4. - Destinée de l'ocytocine

a) *Métabolisme de l'ocytocine.*

Lorsqu'on provoque de fortes contractions utérines chez la femme à terme par perfusion intraveineuse lente d'ocytocine, l'activité utérine baisse de 50 % un quart d'heure après l'arrêt de la perfusion (41). Si ce phénomène donne une idée de la durée de l'activité de l'ocytocine sur l'utérus humain, il reste difficile cependant d'en tirer des conclusions définitives quant à l'élimination de l'ocytocine.

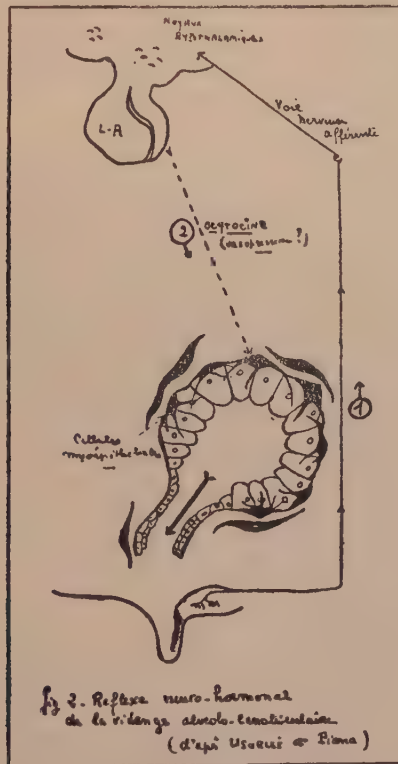
La persistance d'une action ne signifie pas nécessairement que la substance active est toujours présente dans l'organisme dans son état initial. Dans cet ordre d'idées, Muller (164), utilisant une technique différente, mais toujours indirecte, conclut que, chez une femme enceinte près du terme, l'action d'une faible dose d'ocytocine est diminuée de moitié au bout d'une minute. Cette observation, comme la précédente, suggère que l'ocytocine est rapidement métabolisée. Des conclusions identiques peuvent encore être tirées des expériences de Chaudhyry et Walker (50). Ces auteurs administrent une quantité connue d'ocytocine à des lapins et enregistrent sa vitesse de disparition du sang. La quantité d'ocytocine encore présente dans le sang n'étant dosée que 10 minutes après l'injection intraveineuse de 200 mU par 100 g de lapin, il est démontré que la moitié de l'ocytocine injectée avait disparu en 3,3 minutes. Après ligature des vaisseaux sanguins des reins, la moitié de l'ocytocine injectée ne disparaît qu'en 9,7 minutes. Une grande partie de l'ocytocine a donc été excrétée par les urines (151), une autre partie étant détruite au niveau du tissu rénal lui-même (121). La présence d'un facteur d'inactivation de l'ocytocine a également été démontrée dans le placenta humain (118). Des extraits placentaires frais, ajoutés à du sérum physiologique et mis en incubation à 37°C, inactivent une forte quantité d'ocytocine. Ces extraits inactivent aussi l'analogue V ou Valyl ocytocine (25).

b) *Inactivation par l'ocytocinase.*

L'action destructrice de l'ocytocine par le sérum de femme enceinte a été découverte dès 1930 par Fekete (89). En 1941, Werle et coll. (233, 234) décrivent le processus enzymatique de l'inactivation. L'ocytocinase, produite par le placenta (49, 118, 172, 204), est rencontrée seulement dans le sang chez la femme enceinte et chez les singes anthropoïdes (235). Elle n'a pas encore pu être mise en évidence de façon certaine dans le sang de jument, brebis, chienne ou de rate en gestation (204, 205, 235).

Il est bien établi que l'ocytocinase apparaît dans le sang de femme après le seizième jour de gestation (236) et que la capacité d'inactivation du sérum croît progressivement pendant la gestation avec un maximum vers le terme. Elle est alors vingt-huit (224) à soixante fois (236) plus active que pendant le premier mois.

D'après Dicker et Tyler (80), cette capacité du sérum de femme enceinte augmenterait jusqu'à la vingt-huitième



semaine et disparaît lors de l'accouchement. Selon Sawyer (197), l'activité « ocytocinasique » du sérum de rate resterait très faible au moment du terme.

Ces observations sont très séduisantes : l'ocytocinase préserve l'utérus de l'action de l'ocytocine présente dans le

sang pendant la gestation. L'activité ocytocinasique du sérum diminue près du terme : ce qui explique l'augmentation de sensibilité de l'utérus à l'ocytocine.

Les recherches récentes de Werle et Semm ne sont pas en faveur de cette thèse. Selon ces auteurs, le taux d'ocytocinase dans le sang ne baisse qu'après l'accouchement (237).

L'augmentation de sensibilité de l'utérus à l'ocytocine lors de l'accouchement peut alors difficilement être expliquée par un changement du taux de l'ocytocinase, très exactement après l'expulsion du placenta (118, 172).

c) *Mode d'inactivation.*

L'ocytocinase brise le pont peptidique qui, dans la molécule d'ocytocine, relie la cystine à la tyrosine (224, 225). L'ocytocinase est donc une enzyme protéolytique agissant comme une aminopeptidase (voir schéma).

D'après Ressler, l'inactivation de l'ocytocine in vitro se ferait par rupture du pont disulfure de la molécule et reconstitution de ces ponts entre deux ou plusieurs molécules (187).

DEUXIEME PARTIE

ROLE PHYSIOLOGIQUE DE L'OCYTOCINE

Parmi les différentes étapes de la vie sexuelle des mammifères adultes, deux étapes sont très particulières : celle de l'œstrus où la femelle accepte le mâle, et celle de la mise-bas, suivie du déclenchement de la sécrétion lactée, destinée à assurer la nutrition du nouveau-né durant sa période de passage de la vie intra-utérine à la vie autonome. L'hormone ocytocique modifie la *motricité utérine* et au moment de l'accouplement et au cours du part. L'ocytocine, hormone excito-excrétoire, favorise la *descente du lait* des acini mammaires vers les canaux excréteurs.

Les actions cardio-vasculaires, rénales, intestinales, sont secondaires.

CHAPITRE PREMIER

OCYTINE ET PARTURITION

L'action « ocytotique », signalée pour la première fois par Dale (64), est établie par l'expérimentation sur l'organe isolé. L'hormone agit directement sur les fibres lisses utérines pour provoquer ou renforcer leurs contractions. La sensibilité spécifique de l'utérus est à la base de méthodes biologiques de dosage hormonal. L'action ocytotique s'observe également sur l'utérus « in vivo ». Les modalités de la réponse du muscle utérin varient suivant les espèces, mais, dans chacune, le facteur essentiel est représenté par l'état fonctionnel du muscle utérin : la réponse à l'ocytocine est sensibilisée par les œstrogènes et inhibée, par contre, par la progestérone.

1. - L'ocytocine est-elle indispensable à la parturition ?

L'ocytocine, du grec $\acute{o}\xi\upsilon\varsigma$ (prompt) et $\tau\acute{o}\kappa\omicron\varsigma$ (enfanter) est, au sens strict, un corps qui hâte l'accouchement et qui intervient donc dans le processus normal de la parturition. A cet égard, la suppression expérimentale de toute sécrétion d'ocytocine après ablation de la neuro-hypophyse a donné des résultats discordants :

— Houssay (133) constate qu'après ablation du lobe postérieur, la gestation se poursuit et la mise-bas s'effectue normalement chez la chienne ;

— Smith (207), Chamarro (47) font des constatations identiques sur la rate.

De nombreuses expériences montrent, par contre, que la parturition est souvent anormale après ablation ou lésion de la neuro-hypophyse ;

— Fischer, Ranson et Magoun (95) chez la chatte, Dey, Fischer et Ranson (76) chez le cobaye, signalent que la section de la tige pituitaire, avant ou pendant la gestation, provoque un diabète insipide sévère, et, lors de la mise-bas, des phénomènes dystociques par inertie utérine ;

— Smith (208) constate le même fait sur la guenon ;

— Maranon (158) rapporte l'observation d'une femme en diabète insipide marqué, vraisemblablement secondaire à une atrophie de la neuro-hypophyse, et constate que la patiente ne peut accoucher normalement sans injection d'ocytocine.

On explique aujourd'hui ces contradictions par le fait que l'ablation du lobe postérieur, qui n'est qu'un centre de stockage hormonal, n'empêche pas la sécrétion hypothalamique des hormones neuro-hypophysaires. Par contre, la section de la tige pituitaire, et, par conséquent, la suppression fonctionnelle du tractus hypothalamo-hypophysaire dont les fibres nerveuses dégénèrent, supprime la sécrétion des hormones neuro-hypophysaires.

— A côté des expériences d'hypophysectomie, certains auteurs (Haterius et Ferguson (116), Harris (113) ont pratiqué, nous l'avons vu, des expériences de stimulation stéréotoxique de la neuro-hypophyse. La stimulation électrique de la neuro-hypophyse : cette stimulation provoquant la sécrétion d'hormone ocytocique comme le prouve l'augmentation de l'activité utérine. Mais ceci ne constitue pas, en soi, une preuve de la nécessité de l'ocytocine au cours de la parturition. Il n'en est pas de même des travaux de Ferguson (90), qui sont venus compléter ces expériences ; la stimulation de la neuro-hypophyse, réalisée par dilatation mécanique du corps ou du col utérin ou du vagin, chez les lapines, dans la période du post-partum, provoque également une augmentation des contractions du corps de

l'utérus, traduisant ainsi la sécrétion d'hormone ocytocique. La voie afférente de ce réflexe, appelé *réflexe de Ferguson*, est nerveuse, comme le montrent les résultats de la section de la moelle ; quant à la voie afférente, elle est hormonale : la neuro-hypophysectomie supprimant les réponses utérines.

— Cross (60) a récemment montré que la sécrétion d'ocytocine a bien lieu durant le travail provoqué. Le réflexe expliquerait l'augmentation de la sécrétion ocytocique au fur et à mesure que le travail avance.

Actuellement, plusieurs arguments appuient la thèse selon laquelle l'hormone ocytocique serait indispensable à la parturition :

a) Chez la femme, la réponse utérine à l'ocytocine s'accroît à mesure que la grossesse avance, par suite de l'augmentation de la sécrétion de folliculine et de la diminution de la sécrétion de progestérone. Selon certains auteurs (Caldeyro-Barcia) (42), elle atteint son maximum entre la 32^e et la 36^e semaine et demeure stationnaire pendant les dernières semaines de la gestation. Pour d'autres (Nixon (168), Smyth (136)), la sensibilité ne serait maximale qu'au moment du travail proprement dit.

A terme, 2 à 4 mU/minute sont généralement suffisantes pour provoquer le travail. A mi-grossesse, il faut dix fois plus d'ocytocine pour parvenir au même résultat (2, 43). La sensibilité utérine s'accroît surtout dans le corps utérin, dont les contractions permettent l'expulsion du fœtus, alors que le col reste passif.

b) Pendant le travail, la sécrétion d'ocytocine s'intensifie par périodes coïncidant avec les contractions utérines.

Gunther (106) observe, chez une femme allaitante en travail, que chaque contraction utérine s'accompagne d'une éjection spontanée de lait. Gross (60) estime que la sécrétion d'ocytocine, chez les lapines, approche 20 mU pendant l'expulsion d'un fœtus.

c) Le contenu ocytocique de l'hypophyse diminue pendant le travail chez la rate (5, 78) et chez la chienne (79, 86).

d) Chez la femme, le pouvoir ocytocique sérique, testé sur l'utérus isolé de rate, augmente régulièrement pendant la grossesse jusqu'au moment de la naissance, passant de 15-20 mU d'ocytocine/cm³ de sérum à 30-50 mU/cm³ (215). Toutefois, selon Van den Driessche (81), cette activité ocytocique pourrait être due à la 5-hydroxy-tryptamine libérée des plaquettes sous l'action de la thrombine, après coagulation du sang et l'élévation du pouvoir ocytocique sérique pendant la grossesse pourrait être liée à une formation plus importante de thrombine, à l'origine d'une plus grande production de 5-hydroxy-tryptamine à partir de plaquettes.

e) Le pouvoir ocytocique urinaire est plus élevé chez les femmes enceintes que chez les femmes normales (51).

f) Le taux d'ocytocinase augmente jusqu'au terme et ne commence à diminuer qu'après parturition (118, 172), ce qui laisse supposer une très forte sécrétion d'ocytocine et, par là même, l'importance de cette hormone dans la parturition.

2. - Modalités de l'action de l'ocytocine sur l'utérus

a) *Définition des paramètres de la contraction utérine.*

L'intensité ou amplitude de chaque contraction est définie par l'élévation de la pression du liquide amniotique consécutive à la contraction.

Le tonus de base est la plus basse pression entre les contractions.

La fréquence est exprimée par le nombre de contractions par dix minutes.

L'activité utérine peut être définie par le produit de l'intensité par la fréquence des contractions et exprimé en

mmhg par 10 minutes ou « Unités Montevideo » (41). Les études de l'action ocytotique sur l'utérus faites sur des femmes enceintes, près du terme, par mesure de la pression du liquide amniotique lors de perfusions intra-veineuses (206) montrent que les contractions utérines spontanées augmentent d'autant plus que la gestation avance et que la parturition approche et que les réponses provoquées deviennent de plus en plus nettes.

b) *Effet sur l'intensité et la fréquence des contractions.*

Les réponses de perfusions de doses physiologiques d'ocytocine peuvent être classées en trois groupes (183) :

— Dans 24 % des cas, il y a une augmentation prononcée de l'intensité des contractions, tandis que la fréquence diminue légèrement. Ce type de réponse est observé sur des utérus dont l'activité spontanée est caractérisée par une fréquence élevée et une faible intensité des contractions.

— Dans 6 % des cas, on note une augmentation de la fréquence des contractions et aucun effet sur l'intensité. Les contractions spontanées de l'utérus avaient une faible fréquence.

— Dans 70 % des cas, on observe une augmentation de la fréquence et de l'intensité des contractions. La dose d'ocytocine dans ces cas était de 8 à 16 mU/minute. Au cours d'un surdosage, seule la fréquence augmente (31, 32, 33, 122, 190, 227, 239).

c) *Effet sur l'activité utérine.*

Dans les trois groupes, on note toujours une augmentation de l'activité utérine. Elle est une fonction exponentielle de la dose d'ocytocine, insensible à la fréquence et à l'intensité : chaque variation de la fréquence étant compensée par une variation en sens contraire de l'intensité. L'activité utérine peut donc être considérée comme le para-

mètre le plus précis pour l'étude quantitative des effets de l'ocytocine.

d) *Effet coordinateur de l'ocytocine.*

L'ocytocine régularise le rythme des contractions (168). On utilise cette propriété pendant les dernières semaines de la gestation durant lesquelles les contractions spontanées sont plus ou moins incoordonnées. Mais les contractions utérines peuvent être irrégulières lors du part, elles sont alors inefficaces sur la dilatation cervicale et le travail ne progresse pas. Une perfusion de 4 mU/minute d'ocytocine coordonne les contractions utérines et les rend efficaces.

e) *Effet sur le tonus de l'utérus.*

Durant le travail, le tonus de l'utérus augmente de 4 à 12 mmhg.

L'injection d'une dose physiologique d'ocytocine ne provoque qu'une légère augmentation du tonus. Par contre, si on injecte une trop grande quantité (de l'ordre de 8 000 mU/minute chez la femme), on observe une augmentation du tonus qui peut atteindre 70 mm hg, avec disparition des contractions individuelles.

Il s'agit alors d'une véritable contracture (137).

Enfin, lors d'hypertonie utérine chez la femme, par un mécanisme encore mal connu, l'ocytocine en perfusion lente amène en général une détente de l'hypertonie et rétablit un régime contractile physiologique, même lorsque les spasmodiques ont échoué (161).

3. - Mécanisme de l'action de l'ocytocine sur l'utérus

D'après Jung (138) et Csapo (63), l'ocytocine agit sur la membrane des cellules du myomètre (fibre lisse) et non sur le myoplasme contractile. L'ocytocine augmente la perméabilité de la membrane au potassium et abaisse le potentiel

de membrane de la fibre musculaire utérine et ainsi le seuil de l'excitabilité. De ce fait, elle favorise la progression des ondes d'excitation sur tout l'utérus et, partant, elle augmente la fréquence des contractions. Le surdosage de l'ocytocine dépolarise la membrane et supprime les contractions rythmiques.

CHAPITRE II

OCYTOCINE ET RAPPROCHEMENT SEXUEL

Alors que la vitesse normale propre d'un spermatozoïde ne dépasse pas 0,05 mm/sec., on observe, chez de nombreuses espèces, que les spermatozoïdes déposés dans les voies génitales femelles, par copulation ou insémination artificielle, atteignent très rapidement (2 minutes) les trompes de Fallope. Ce phénomène a été observé chez la rate (28, 115), la chienne (88), la lapine (148), le cobaye femelle (98), la vache (69), la brebis (211).

On a pensé que l'accélération du transport du sperme était provoquée par des contractions utérines dues à une sécrétion d'ocytocine stimulée par le coït.

L'augmentation de l'activité utérine consécutive :

- au coït,
- à la stimulation tactile des voies génitales externes,
- et à la stimulation mécanique de l'utérus et du col utérin

a été démontrée chez la femme (180), la vache (70, 71), la chienne (88), la chèvre (7), la lapine (90, 189), la chatte (203), la brebis (66, 67). Cette activité est bien due à la sécrétion ocytocique, comme le montre l'excrétion lactée qui accompagne le coït (44, 70, 109, 111).

Après stimulation du vagin et de l'utérus chez la vache, la concentration du sang en hormone ocytocique croît de 120-300 $\mu\text{U}/\text{cm}^3$ à 420-850 $\mu\text{U}/\text{cm}^3$ (96).

La décharge d'ocytocine lors du coït déclenche des contractions utérines ascendantes, ainsi que l'a observé Rowson (192) chez la vache par radiographie ; chez la jument, ces contractions utérines réalisent une véritable aspiration du sperme (162).

CHAPITRE III

OCYTINE ET LACTATION

Si, sur le plan clinique, l'ocytocine est essentiellement un « Ocytocique », elle est surtout, sur le plan physiologique, l'agent hormonal responsable de l'action de la neurohypophyse sur la glande mammaire en lactation. Cet effet est tout aussi spécifique que l'action sur l'utérus, il est, du reste, au moins aussi important. Un faisceau de preuves cohérentes démontre à l'heure actuelle l'existence d'une décharge d'ocytocine quand une mère donne le sein à son enfant, lors de la tétée d'un jeune animal ou de la traite d'une vache. Le réflexe neuro-hormonal en cause est essentiel pour obtenir la vidange complète de la glande mammaire. Et l'action de l'ocytocine est d'une telle spécificité qu'on peut observer une réponse dans la glande mammaire chez une femme qui allaite après l'injection endo-veineuse de moins de 0,01 U.I. (17) ou après la perfusion lente de 0,1 à 0,2 mU/minute (218). Chez la lapine en lactation, 0,0005 U.I. en injection intra-veineuse donne une réponse appréciable (22, 86). De nombreux travaux ont été consacrés au rôle de l'ocytocine dans la lactation ; citons ceux de Gaines (105), Ely et Petersen (87), Petersen (179), Peeters, Massart et Coussens (178), Andersson (7), Cross et Harris (55), Harris et Jacobsohn (114), Whittlestone (238), Cross (61), Folley (99), Cowie et Folley (54), Labouche (149), Ruckebusch (194).

On a longtemps cru que la descente du lait était réalisée de façon passive par un mécanisme purement physique : aspiration créée par la succion ou par les mains du trayeur.

En réalité, les nouveau-nés qui têtent une femelle anesthésiée sont incapables d'extraire la totalité du lait contenu dans la mamelle ; seul le liquide contenu dans les canaux galactophores peut alors être retiré. Cette observation démontre clairement l'existence, au moment de la tétée (ou de la traite), d'un processus actif de décharge ou de vidange du contenu des acini et des canalicules de la glande mammaire vers les sinus galactophores (milk-let down ou milk-ejection des Anglo-Saxons). Après avoir éliminé l'hypothèse d'un phénomène congestif (109), d'une « érection mammaire », Selye et Ingelbrecht ont précisé que l'expulsion du lait est régie par un réflexe neuro-hormonal (15). L'excitation mamelonnaire est le stimulus physiologique de l'arc réflexe afférent (voie nerveuse contripète). Le stimulus est conduit à l'hypothalamus et il en résulte une sécrétion d'ocytocine par la neuro-hypophyse. L'hormone est transportée par le sang jusqu'à la glande mammaire et constitue l'arc afférent du réflexe neuro-hormonal (voir figure n° 2, cliché n° 2).

Le système contractile responsable de la descente du lait est constitué par des cellules myo-épithéliales spéciales d'origine ectodermique (191). Ces cellules sont présentes en grand nombre dans toute la glande mammaire, intimement liées aux acini et aux fins canalicules. L'éjection du lait, qui est accompagnée d'une élévation de pression dans la mamelle, résulte de l'action directe de l'ocytocine sur les cellules myo-épithéliales, cellules effectrices de l'arc réflexe hormonal.

La « descente » du lait ou « milk-ejection » a été obtenue par stimulation directe des noyaux hypothalamiques, chez la lapine (112) et chez la chèvre (7). Chez la rate, Olivecrona va jusqu'à admettre que seul le noyau para-ventriculaire est en cause (169).

Indépendamment de la stimulation de la mamelle, des influx sensitifs d'origine génitale peuvent être à la base du réflexe (massages de l'utérus, distensions vaginales, irrigations tièdes). L'importance du conditionnement aux heures

de la traite et de certains facteurs psychiques (présentation de son produit à la mère) est bien connue.

La nature réflexe de la réaction d'éjection du lait est établie (chez la lapine) par la période de latence observée entre le stimulus et la réponse. Le temps de latence atteint (112) :

— 7 à 17 secondes après injection intra-veineuse d'ocytocine ;

— 13 à 25 secondes après stimulation électrique du tractus supra-optico-hypophysaire ;

— 30 à 90 secondes après le début de la tétée.

Le réflexe est aboli :

— par l'anesthésie générale, mais une injection d'ocytocine le rétablit (54, 105, 55) ;

— par des facteurs émotionnels, aussi bien chez la femme (167) que chez les animaux (87, 62). Ceci est dû à la décharge d'adrénaline lors d'une « agression » ; l'adrénaline provoquant une vaso-constriction des vaisseaux de la mamelle telle que l'ocytocine peut difficilement atteindre les cellules myo-épithéliales (156).

L'effet sur l'éjection du lait n'est pas entièrement spécifique de l'ocytocine : les cellules myo-épithéliales se contractent en présence d'autres polypeptides. La vasopressine exerce une action très faible mais mesurable, sur l'éjection du lait : Whittlestone (238) expérimente sur des chèvres allaitantes 100 U.I. de vasopressine correspondant à 17-20 U.I. d'ocytocine. En France, Denamur et Martinet (75) ont comparé, chez la chèvre anesthésiée, l'activité sur l'éjection du lait de 5-10 U.I. d'une solution très purifiée d'ocytocine et de vasopressine ; ils concluent qu'il faut environ dix fois plus de vasopressine que d'ocytocine pour obtenir la même éjection de lait, quelles que soient les doses utilisées.

Reste alors à savoir quelle est la nature exacte de la sécrétion neuro-hypophysaire mise en jeu dans les conditions physiologiques ? Cross (56) admet qu'il existe quatre possibilités :

— le mélange des deux facteurs : ocytocine et vasopressine ;

— l'ocytocine ;

— la vasopressine antidiurétique ;

— un autre principe non identifié.

L'excrétion d'un mélange des deux facteurs n'est pas, a priori, impossible. Andersson (7), sur des chèvres ou des brebis, a mis en évidence la libération simultanée d'ocytocine et de vasopressine déclenchée par l'allaitement. Peeters et Coussens (177) ont noté, chez la vache, une diminution de la diurèse au cours de la traite. Cependant, la proportion de vasopressine doit être relativement très faible et il semble que l'ocytocine présente une action beaucoup plus élective. Du reste, l'action partielle de la vasopression sur l'éjection du lait peut aussi résulter d'un mode d'action indirect : la contraction des fibres lisses des veines mammaires, qui entraînerait une hyperémie passive et un œdème interstitiel favorisant l'expulsion du lait.

L'exquise sensibilité des cellules myo-épithéliales à l'ocytocine purifiée (156), l'augmentation du taux d'ocytocine dans le sang durant l'allaitement chez la vache (178), la disparition de l'ocytocine dans l'hypophyse pendant l'allaitement chez la rate (5, 78), chez la chienne (85, 79), chez le cobaye femelle et chez la chatte (78) constituent un faisceau de preuves cohérentes qui assigne un rôle physiologique important à l'ocytocine dans l'éjection du lait.

A côté de l'action sur l'excrétion du lait (effet galactocinétique), l'ocytocine participe indirectement à la sécrétion (effet galactopoïétique). L'augmentation du nombre de traites journalières provoque la stimulation de la production lactée par l'action dépressive de l'ocytocine sur la pression intra-alvéolaire, ce qui permet ainsi à la cellule mammaire de manifester intégralement ses potentialités sécrétoires. Le lait extrait à l'ocytocine a un taux bytureux 2,6 fois plus élevé que celui de la moyenne de la traite. L'augmentation de la production et la modification de la

composition du lait extrait à l'ocytocine se prolongent assez longtemps après l'arrêt des injections ; il est donc probable que l'action mécanique évoquée plus haut n'est pas seule en jeu (74). D'après Benson et Folley (18, 19), Mecann (45), l'ocytocine stimulerait la sécrétion de prolactine par l'adéno-hypophyse et retarderait ainsi l'évolution de la glande mammaire. Ce point reste toutefois très discuté (voir Ruckebusch, 1954).

CHAPITRE IV

EFFETS ACCESSOIRES

1. - Ocytocine et fonction rénale

a) *Action sur la diurèse.*

L'ocytocine à fortes doses exerce un effet antidiurétique chez le chien (86, 24, 35, 145). On sait, en effet, qu'elle possède une légère activité antidiurétique qui équivaut à 1 pour 200 de son activité ocytocique. Thomson a mis récemment cet effet en évidence chez l'homme aussi bien avec l'ocytocine (aux doses de 200 à 3 000 mU) qu'avec l'analogue P (219).

L'ocytocine manifeste une activité diurétique dans certaines conditions :

- surcharge hydrique (24, 100) ;
- surcharge saline et déshydratation (37, 176).

L'effet diurétique est plus net chez les animaux déshydratés. Il est supprimé chez les animaux hypophysectomisés.

b) *Action sur l'élimination des électrolytes.*

En même temps qu'elle accroît l'excrétion de l'eau, l'ocytocine augmenterait l'excrétion du sodium, du potassium et quelquefois du chlore. Cet effet a été noté :

- chez le rat déshydraté (37, 135, 196) ;
- chez le chien oligurique (36).

Par contre, l'ocytocine est inactive chez le chien en surcharge hydrique. Toutefois, mélangée à la vasopressine à des doses physiologiques, elle augmente l'élimination électrolytique, quel que soit l'état de la diurèse (36). Ce dernier fait permet de penser que les deux hormones neuro-hypophysaires ajustent ensemble l'excrétion électrolytique.

c) *Action sur les coefficients d'épuration plasmatique*
(Clearances).

La « clearance » est le rapport entre le débit urinaire-minute d'une substance et sa concentration sanguine. Pour explorer l'action rénale de l'ocytocine, les auteurs ont utilisé la clearance à la créatinine (traduisant le volume de filtrat glomérulaire : la créatinine ne filtrant qu'à travers le glomérule, et n'étant pas résorbée par les cellules des tubes urinifères) et la clearance à la diodone (permettant d'apprécier indirectement le débit plasmatique ou sanguin rénal) :

— chez le rat, l'ocytocine administrée par voie sous-cutanée augmente le débit plasmatique rénal et la filtration glomérulaire (77) ;

— chez le chien, quel que soit l'état de la diurèse, l'ocytocine administrée par voie intra-veineuse augmente fortement et longtemps le débit plasmatique rénal (36) et la filtration glomérulaire (6). La vasopressine antagonise l'effet de l'ocytocine sur les clearances rénales (36, 6).

Sleon Brooks et Pickford (36), les variations des clearances seraient dues à un mécanisme modifiant la circulation rénale et le fonctionnement des tubuli rénaux ; tandis que l'élimination des électrolytes procéderait d'un mécanisme central encore inconnu.

2. - Ocytocine et actions cardio-vasculaires

a) *Actions vasculaires.*

La réponse artérielle à l'ocytocine varie suivant les espèces et les doses.

Chez les oiseaux, l'injection intra-veineuse d'ocytocine entraîne une vaso-dilatation périphérique (173) responsable d'une chute de la pression artérielle (103). Cette réponse caractéristique a été utilisée par Coon (53) pour les essais biologiques.

Chez les mammifères, les effets diffèrent suivant les espèces. L'injection intra-veineuse d'ocytocine provoque, chez le lapin et le chat, une chute de la pression artérielle par vaso-dilatation, mais aussi, sans doute, par réduction de l'énergie des contractions cardiaques (241). Chez le chien chloralosé, l'abaissement de la pression ne dépend pas de la dose d'ocytocine administrée. Il peut être plus important pour une dose faible que pour une dose dix fois plus forte. De plus, on observe toujours une bradycardie après injection intra-veineuse de 5 U.I./kg, et, au contraire, une tachycardie après injection de 0,5 U.I./kg, ces modifications du rythme cardiaque n'étant pas secondaires à la vaso-dilatation (20). D'autres chercheurs (131) ont mis en évidence une action vaso-dilatatrice de l'ocytocine chez le rat mâle castré. Il n'y aurait aucun effet sur la pression sanguine chez le rat mâle normal.

Selon S. Llyod (216), la réponse vasculaire à l'ocytocine varie selon le moment du cycle sexuel. Chez la rate, l'ocytocine provoque une vaso-dilatation mésentérique sans effet sur la pression sanguine. Durant l'œstrus (naturel ou provoqué par les œstrogènes), on note au contraire une vaso-constriction et une augmentation de la pression sanguine. Chez les rats mâles, l'ocytocine provoque une vaso-dilatation mésentérique sans effet sur la pression sanguine ; après injection d'œstrogènes de synthèse et de progestérone, on observe les mêmes réactions vasculaires que chez la femelle lors de l'œstrus.

b) *Action cardiaque.*

L'ocytocine synthétique aurait une action sur l'arythmie cardiaque des cœurs isolés de lapins (174). Les arythmies auriculaires sont produites par des stimulations électriques et par l'acétylcholine ou par la diminution de la concentration en K^+ de la solution de survie ; les arythmies ventriculaires par l'administration d'adrénaline et de chloroforme chez le chien. Il existe un antagonisme entre l'adrénaline et l'ocytocine. Cette hormone est efficace contre les arythmies sur préparations isolées. Elle exercerait un effet protecteur par action directe sur le myocarde. D'après Melville (160), la vasopressine provoque une perturbation du segment ST-T de l'E.C.G., perturbation qui est réduite par l'ocytocine. La fibrillation ventriculaire due à la picrotoxine peut être abolie par l'ocytocine, ceci peut-être par effet métabolique (ischémie du myocarde).

c) *Action anti-œdémateuse.*

L'ocytocine possède une action sur les œdèmes de congestion passive (132). Après ligature des jugulaires et administration de Na Cl chez le rat, il se produit un œdème au niveau de la tête et des extrémités antérieures. Cet œdème est de 50 pour 100 moins important si l'opération est précédée d'une administration de 1 000 m U.I./kg d'ocytocine, la diurèse et la natriurèse égalant dans ce cas celles de rat normal non traité.

d) *Action métabolique.*

Mirsky et Perisatti (163) trouvent une action de type insulinique de l'ocytocine sur le tissu adipeux : 100 mU d'ocytocine provoquent une augmentation significative de l'oxydation du glucose et de la lipogénèse dans le tissu adipeux de l'épididyme de rat.

3. - Participation des hormones de la neuro-hypophyse

A l'expulsion des œufs chez les poules (217). La comparaison des résultats des dosages d'ocytocine et d'arginine-vasopressine dans les extraits neuro-hypophysaires chez la poule avant et après la ponte, indique que la disparition d'arginine-vasopressine est de loin supérieure à l'ocytocine. L'expulsion de l'œuf chez la poule serait donc plutôt due à une décharge d'arginine-vasopressine qu'à une décharge d'ocytocine.

TROISIEME PARTIE

APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

Depuis la synthèse de l'ocytocine, le thérapeute a le choix entre l'extrait total de neuro-hypophyse, qui contient à la fois de l'ocytocine et de la vasopressine, et la seule ocytocine de synthèse* dans les différentes indications classiques de la médication post-hypophysaire.

L'intérêt que présente l'extrait total de neuro-hypophyse comme anti-hémorragique, excitant du péristaltisme intestinal et ocytocique est justifié. En effet, une action lente et soutenue est nécessaire ; elle est obtenue par une injection sous-cutanée ou intra-musculaire de doses relativement importantes. En revanche, un effet rapide est recherché dans l'utilisation des extraits neuro-hypophysaires comme excitants de la vidange des alvéoles de la glande mammaire. La voie d'administration idéale est la voie intra-veineuse. Elle se heurte en réalité à de graves inconvénients. Mis à part le cas de la truie, l'utilisation de l'extrait total par cette voie risque de déclencher une réponse brutale de l'organisme (voir Ruckebusch, 194). De plus, chez la femelle gestante, un danger permanent est l'avortement, secondaire à une anoxie du fœtus par vasoconstriction des vaisseaux ombilicaux. La vasopressine peut même contrarier l'activité de la fraction ocytocique sur les cellules myo-épithéliales de la glande mammaire par

* Nous remercions les Etablissements SANDOZ de nous avoir fourni gracieusement l'ocytogène de synthèse « syntocinon » nécessaire aux essais.

une vaso-constriction qui empêche l'ocytocine d'atteindre les cellules.

L'ocytocine seule ne présente pas ces inconvénients et son action offre l'avantage d'être plus spécifique.

Les données physiologiques que nous venons de passer en revue font entrevoir le rôle qu'est appelée à jouer, en thérapeutique, l'hormone ocytocique : rôle souligné dès 1959 par Ruckebusch et Joubert (193, 194). Nous verrons son utilisation dans la modification de la motricité utérine et dans la vidange de la mamelle.

CHAPITRE PREMIER

MODIFICATION DE LA MOTRICITE UTERINE

1. - Dans la fécondation

Hays, Van Demark et Ormiston (119) ont envisagé récemment l'utilisation de l'ocytocine pour faciliter l'ascension des spermatozoïdes dans le tractus génital de la vache. Cette méthode, bien qu'ingénieuse, ne présente que peu d'intérêt en médecine vétérinaire.

2. - Dans le part

L'ocytocine est indiquée toutes les fois que les contractions utérines sont insuffisantes ou absentes : dans l'inertie utérine.

L'inertie utérine revêt une importance variable suivant les espèces considérées.

CHEZ LES GRANDES FEMELLES : vache, jument, l'inertie utérine primitive est relativement rare. La largeur et l'accessibilité de la filière pelvienne permettent des manœuvres obstétricales faciles et très efficaces.

Dans les cas où le col est fermé, on réduit, s'il y a lieu, la dystocie primitive et ensuite on utilise la médication ocytotique et les massages manuels pour obtenir la dilatation du cervix.

CHEZ LES PETITES FEMELLES : chez la truie, tous les cliniciens sont d'accord pour souligner l'importance de l'atonie

de l'utérus qui, selon certains, représente 90 pour 100 des cas de dystocie dans cette espèce.

Chez les petites femelles carnivores, nous citerons les statistiques de Cuille, Darraspen et Chelle, qui, sur 199 cas, ont relevé 162 cas d'inertie utérine, soit 81 pour 100. Dans ces dystocies, comme dans celles par excès de volume léger, l'ocytocine trouve son indication.

VOIES D'ADMINISTRATION : L'ocytocine peut être injectée par voie sous-cutanée ou intra-musculaire, même intrapéritonéale ; son action est toujours la même : elle commence à se faire sentir environ 10 minutes après l'injection.

La voie intra-rachidienne, parfois employée chez la femme, produit une action beaucoup plus rapide et plus nette que les autres voies. Cette voie d'administration, à notre connaissance, n'a été étudiée qu'expérimentalement chez la brebis (Ruckebusch, résultats non publiés). La voie intra-veineuse est plus intéressante encore. Chez la femme, on utilise la perfusion lente. Chez les juments à terme, Berthelon et Tournut (in 92) ont employé les extraits post-hypophysaires en injections isolées par voie veineuse pour déclencher le travail. Ce mode d'administration est cependant à rejeter, mis à part quelques cas particuliers, en raison d'une action trop fugace et trop brutale de l'ocytocine. L'action est plus soutenue par voie sous-cutanée ou intra-musculaire. En gynécologie, on peut même utiliser cette hormone par voie nasale ou rectale.

POSOLOGIE

Des doses trop fortes d'ocytocine entraînant une tétanisation du muscle utérin, voire la déchirure de l'utérus, la posologie doit être modérée chez la femme. Par contre, chez les espèces domestiques, aucune déchirure consécutive à l'injection d'ocytocine n'a été signalée. Deux raisons majeures l'expliquent :

— la première est que les cliniciens vétérinaires n'ont commencé à employer cette thérapeutique qu'après les médecins et qu'ils étaient avertis des incidents rencontrés ;

— la deuxième réside dans le fait que les animaux domestiques sont beaucoup moins sensibles à l'hormone ocytocique que les primates.

Les doses préconisées sont :

40 à 50 U.I. chez les grands animaux, ou des doses plus faibles à renouveler.

Chez la truie, 10 à 15 U.I.

Chez la chatte et la chienne, 2 à 5 U.I., dose que l'on peut répéter.

TOXICITÉ

A l'état pur, l'ocytocine de synthèse se montre très peu toxique. La D.L. 50 déterminée chez la souris (administration intra-veineuse) est supérieure en effet à 2 900 U.I. par kg. Mais les substances stabilisatrices ajoutées aux solutés injectables commerciaux d'ocytocine naturelle ou synthétique sont responsables de l'augmentation considérable de cette toxicité, qui tombe à 300 U.I. par kg lorsqu'on la détermine en partant de tels solutés (145).

CONTRE-INDICATION

La thérapeutique ocytocique est contre-indiquée dans tous les cas de gêne mécanique : obstacle empêchant la progression de fœtus, disproportion trop grande bassin-fœtus, non dilatation du col primitive. Lors de la présence de fœtus morts déjà lysés, l'ocytocine est déconseillée étant donné la fragilisation, et, partant, le danger de rupture de la paroi utérine.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

1. - Août 1962, Hohfrankenheim (Bas-Rhin).

Le soir, 21 heures, nous sommes appelés pour une truie de 2 ans à terme ; vers 18 heures, elle avait mis bas deux porcelets. Le propriétaire, jugeant cette portée incomplète, vu le volume abdominal de la mère, nous demande d'intervenir. Aucun obstacle n'existant dans la filière pelvienne, nous injectons par voie intra-musculaire 10 Unités Internationales d'ocytocine synthétique. Deux heures après, la portée avait augmenté de 6 porcelets, tous bien vivants.

2. - Service d'Obstétrique - Ecole Vétérinaire Nationale de Lyon.

Une chatte de 4 à 5 ans, à terme, est hospitalisée pour inertie utérine. La chatte avait accouché la veille d'un fœtus. A la palpation abdominale, nous distinguons encore deux fœtus non engagés dans le bassin. Le traitement suivant est institué :

— lubrification vaginale avec de l'huile de vaseline stérile ;

— Pénicilline, 500 000 U.I. en raison de l'hypertermie, 38°8 ;

— injection de 2 U.I. d'ocytocine par voie sous-cutanée.

Au bout de deux heures, nous retrouvons les deux fœtus morts dans la cage.

3. - Septembre 1962, Longwy (Meurthe-et-Moselle).

Une chienne Teckel de 5 ans avait accouché la veille d'un fœtus. Depuis, la chienne est triste et refuse toute nourriture, la température rectale est de 38°9 C. A la palpation de l'abdomen, il nous est possible de constater la présence d'autres fœtus. Le toucher vaginal étant inefficace et les forceps ne donnant aucun résultat, nous décidons de renforcer l'activité utérine par une injection d'ocytocine de 2 U.I. par voie sous-cutanée, injection répétée toutes les deux heures, en alternant avec de la spartéine. Après injection de 5 U.I. d'ocytocine, nous n'avons toujours pas de résultat. La radioscopie nous

permet alors de voir un fœtus, la tête rejetée sur le côté, obstruant de ce fait la filière pelvienne. L'hystérotomie nous permet d'extraire les deux fœtus morts. Il est évident que l'échec de la thérapeutique ocytocique a été dû, ici, à l'obstacle dans la filière pelvienne.

3. - Dans la rétention placentaire

Le renforcement des contractions utérines par administration d'ocytocine n'est, a priori, efficace lors d'une rétention annexielle que si la placentation est simple et diffuse (cas de la jument et de la truie).

Chez les ruminants, les adhérences utéro-choriales cotylédonnaires sont telles que le désengrènement semble difficile après la seule augmentation de la mobilité utérine par l'ocytocine, même par voie endo-veineuse.

Chez la jument, avant de faire une délivrance manuelle, nous injectons systématiquement par voie endo-veineuse 15 U.I. d'ocytocine. Ceci, en augmentant les contractions utérines, facilite considérablement le désengrènement du délivre et sa libération totale. Cette précaution diminue tous risques de métrite et de stérilité ultérieure. Chez la vache et malgré les restrictions théoriques précédentes relatives à l'adhérence placentaire, il est possible d'injecter dans l'épaisseur de la paroi du myomètre, lorsque le col est largement ouvert, 2 U.I. d'ocytocine. Dans ce cas, la contraction, d'abord localisée, envahi tout le myomètre en quelques minutes. L'expulsion du délivre a été observée dans ces conditions à trois reprises sur quatre essais. (Ruckebusch, résultats non publiés).

4. - Dans la vidange de la matrice

L'ocytocine peut être utilisée pour l'expulsion de produits pathologiques retenus dans la matrice, à condition

toutefois de potentialiser son action sur le myomètre par une injection préalable d'œstrogènes. Les œstrogènes ont d'ailleurs une triple action :

— ouverture du col ;

— sensibilisation du myomètre à l'ocytocine ;

— régénération de l'endomètre ;

— action correctrice chez la chienne : les métrites post-œstrales étant dues à une trop grande sécrétion de progestérone.

Chez les grands animaux, on peut utiliser l'ocytocine à la dose de 30 à 50 U.I., par voie sous-cutanée ou intramusculaire, et de 2 à 10 U.I. chez les petits animaux. Mais il existe un danger constant : la fragilisation du myomètre due à une évolution de l'endométrite en myométrie.

OBSERVATION. — Août 1962, à Bossendorf (Bas-Rhin).

Nous sommes appelés pour une truie de 3 ans ayant mis-bas 12 porcelets 48 heures auparavant. Le sujet, en décubitus latéral, refuse toute nourriture ; sa température rectale est de 41°2 C.

Un abondant écoulement vulvaire, purulent et malodorant, nous permet de porter le diagnostic de métrite post-partum. Injection, par voie intra-musculaire, de 15 U.I. d'ocytocine associée à un traitement antibiotique.

La truie, revue le lendemain, présente toujours une forte hyperthermie (40°3). L'écoulement vulvaire qui, d'après le propriétaire, était devenu abondant à la suite de l'injection d'ocytocine, a pratiquement disparu. Le sujet, examiné au bout de quatre jours, est en bon état de santé.

5. - Dans les métrorragies

L'ocytocine par la contraction des fibres lisses de la matrice, et la contracture des vaisseaux consécutive à l'involution utérine, joue un rôle hémostatique. Cette pro-

priété est utilisée dans le cas de suintements sanguins post-opératoires ou de métrorragie post-partum.

Les doses sont :

- 20 à 60 U.I. pour les grandes femelles ;
- 10 à 20 U.I. pour la truie et les petits ruminants ;
- 2 à 10 U.I. pour les carnivores,

par voie sous-cutanée ou intra-musculaire. On peut injecter par voie veineuse à condition d'utiliser l'ocytocine à demi-dose et diluée dans du sérum physiologique. Dans ce cas cependant, il n'est pas prouvé que l'emploi de l'ocytocine soit préférable à celui des extraits totaux.

CHAPITRE II

VIDANGE DE LA GLANDE MAMMAIRE

En médecine humaine, Varangot et Ybert, en 1956 (228), et, plus récemment, Newton et Egli (166) préconisent l'administration d'ocytocine en aérosols dans les cas d'engorgement mammaire.

En médecine vétérinaire, l'intérêt majeur de l'ocytocine est celui d'assurer, selon Ruckebusch et Joubert (194), une vidange complète de la glande mammaire, comme traitement adjuvant et préalable des mammites bovines.

1. - Médication adjuvante des mammites

Après une tentative de traite manuelle, l'injection intra-veineuse d'une dose adéquate d'ocytocine permet, en quelques secondes, une vidange alvéolo-canaliculaire complète et, ainsi, la « traite à fond » avant l'infusion des antibiotiques. On peut concevoir que les alvéoles mammaires infectées sont remplies d'un lait modifié, souvent coagulé, et obstruées par des filaments épais de fibrine. Une certaine partie du lait ne peut ainsi être obtenue par la traite manuelle, génératrice d'ailleurs d'une douleur pouvant perturber les réflexes normaux déterminant la « milk ejection ». La mamelle infectée renferme donc ainsi :

— les caillots et flocons de fibrine trop volumineux pour être évacués par le canal du trayon ;

— la partie du lait de la traite qui n'est pas évacué ;

— le lait résiduel normal, d'où la notion, selon l'expression de Ruckebusch et Joubert (193), d'un véritable séquestre de lait infecté dans la mamelle malade. Il s'ensuit l'entretien de foyers infectieux profonds et l'inefficacité, au moins partielle, de l'antibiothérapie mammaire.

En revanche, l'expulsion active, due à la contraction par l'ocytocine des cellules myo-épithéliales des acini mammaires, assurerait une vidange complète des acini infectés et une efficacité maximale de l'antibiothérapie. Parmi les tentatives faites dans ce sens, Braude et Mitchell, chez la truie (34) et Whittlestone, chez la vache (238) ont utilisé des extraits totaux de post-hypophyse ou des extraits purifiés riches en ocytocine : la voie veineuse est bien tolérée par la truie. Chez la vache, les auteurs préconisent aussi la voie intra-veineuse, mais répétée à dose faible (le « contaminant » vasopresseur interdisant cette voie à dose plus forte). C'est probablement pour cette raison que, dans le traitement de mammites, en 1957, Becker (16) recommande l'utilisation d'extraits post-hypophysaires par voie intramusculaire, chez la vache, et l'administration d'une dose de 20 U.I. d'extrait. Malheureusement, un laps de temps de cinq à dix minutes est toujours nécessaire avant de pouvoir évacuer le lait résiduel par la mulsion. Par contre, avant même que la synthèse de l'ocytocine ait été effectuée à l'échelon industriel, à l'aide d'extraits très purifiés, riches en ocytocine, Neuhaus (165), en 1956, insista sur l'intérêt de la seule ocytocine dans l'obtention du lait résiduel. Il rapporte que l'injection intra-veineuse de 10 U.I. d'ocytocine avant la traite augmente la quantité de lait obtenue. Chez les animaux en état d'excitation provoquée (peur, angoisse), cet effet (annulé par l'action antagoniste de l'adrénaline) peut être obtenu avec une dose de 20 U.I. (129) ; Lakshmanan et ses collaborateurs ont, du reste, réussi à augmenter la production quotidienne moyenne de treize vaches, Holstein, par la traite toutes les deux heures

à l'aide de l'ocytocine : l'effet ne s'observe de façon nette que chez les bonnes laitières (150). Heidenreich, pour vider la mamelle dans le cas de mammites chroniques, préfère à l'excitation manuelle de la mamelle ou à l'excitation du vagin et de l'utérus, l'injection d'ocytocine purifiée, chez la vache (120). Cinquante vaches atteintes de mammite chronique (streptococcique dans la plupart des cas) ont reçu par voie intra-veineuse des extraits purifiés riches en ocytocine (60 U.I. pour les non gestantes et 30 U.I. pour ces dernières) avant tout traitement par les antibiotiques et les sulfamides. Quarante-quatre de ces vaches ont été guéries. Avant l'infusion d'antibiotiques dans le cas de mammites (aiguës ou subaiguës pour la plupart), nous avons injecté par voie endo-veineuse des doses variables : 5, 10, 15, 20 U.I. et même 40 U.I. d'ocytocine de synthèse.

Les résultats diffèrent sur trois points, tous en faveur de la « traite hormonale » :

— quantitativement, le volume de lait obtenu dans les minutes qui suivent le traitement ocytocique est dix à douze fois supérieur à celui obtenu par la traite manuelle ;

— qualitativement, la traite ocytocique fournit un lait d'apparence normale, avec une proportion importante de crème, alors que la traite manuelle livre seulement un lait de mammite typique, constitué souvent par des caillots nageant dans le lacto-sérum ;

— bactériologiquement, la quantité des germes évacués est dix à douze fois plus élevée après l'action de l'ocytocine qu'après la traite manuelle. On observe toutefois des variations individuelles assez fortes pour que des doses de 5 U.I. actives chez certains sujets ne le soient pas chez d'autres (20 U.I. à 30 U.I. étant parfois nécessaires). En raison même de cette différence, d'origine nerveuse, la posologie préconisée est de 20 U.I.-30 U.I. et elle ne connaît aucune contre-indication, des doses de 100 U.I. administrées tous les deux jours durant deux à trois mois, n'ayant donné aucun accident (194). Seule la voie intra-veineuse produit l'effet

spectaculaire de « milk ejection » ; la voie musculaire est très lente (huit à dix minutes) et nécessite, dans certains cas, des doses de 60 U.I. En raison de la nécessité d'une action rapide avant l'infusion d'antibiotiques et de l'innocuité de la voie intra-veineuse chez les femelles vides ou dans la première moitié de la gestation ; l'ocytocine représente à l'heure actuelle la meilleure substance capable de produire une vidange mécanique de la mamelle.

2. - Traitement de l'agalaxie

L'action de l'ocytocine est aussi utilisée sur les mamelles saines dans les cas d'agalaxie d'excrétion. Cette affection se rencontre surtout chez la truie.

La posologie préconisée est de 10 à 15 U.I. par voie sous-cutanée ou intra-musculaire.

RESUME ET CONCLUSIONS

Ce travail relatif à l'hormone ocytotique naturelle dénuée de toute activité vasopressive antidiurétique et à son homologue de synthèse (Syntocinon Sandoz) nous a fait envisager successivement la découverte, l'étude physico-chimique, le mécanisme de sécrétion et les différents effets de cette substance par rapport aux extraits totaux de « post-hypophyse » et à des analogues de synthèse.

Deux avantages essentiels s'attachent à l'ocytocine synthétique : celui d'être titrée avec précision et celui d'être dépourvue de toute action antidiurétique ou vasopressive. Les extraits naturels, aussi purifiés soient-ils, n'en sont jamais tout à fait débarrassés, et, partant, leur utilisation par voie intra-veineuse reste contre-indiquée à forte dose. Or, les indications thérapeutiques des ocytociques sont multiples et leur efficacité est liée à la voie d'administration choisie. Si la voie intra-musculaire ou sous-cutanée est la plus valable comme modificateur de la motricité utérine, la voie d'administration idéale pour obtenir l'effet de « milk ejection » est la voie *endo-veineuse*. Il apparaît ainsi que seule l'utilisation de l'ocytocine de synthèse dépourvue de toute action secondaire par voie intra-veineuse, même à dose massive et répétée, permet l'obtention d'une vidange alvéolo-canaliculaire immédiate et parfaite de la mamelle.

Traitement préalable des *mammites bovines aiguës* ou *subaiguës*, l'injection intra-veineuse d'ocytocine de synthèse renforcera alors l'efficacité de l'antibiothérapie en réduisant le taux microbien intra-mammaire et en minimisant le danger de l'antibio-résistance.

Vu : LE PROFESSEUR RESPONSABLE
DE L'ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE,
BOST.

Vu : LE DIRECTEUR
DE L'ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE,
FLORIO.

Vu :
LE DOYEN
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE,
J.-F. CIER

Vu :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
CHATONNET.
PROFESSEUR
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE.

Vu et permis d'imprimer : Lyon, le 9 Juin 1964.
LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

1. ABRHAMS (V.-C.) et PICKFORD (M.).— Simultaneous observation on the rate of urine flow and spontaneous uterine movement in the dog and their relationship to posterior lobe activity. *J. Physiol.*, 1954, (126), 329.
2. ABUREL (E.), PETRESCO (V.) et RADULESCO (E.).— La mensuration de l'excitabilité de l'utérus chez la femme pendant la grossesse, le travail et le post-partum. *Bull. Belge de Gynéc.*, 1958, (4), 275.
3. ACHER (R.). — Etat naturel des principes ocytociques et vasopressine de la neuro-hypophyse. In *Bargmann et all. Zweites Internationales Symposium über Neurosekretion*. Springer, Berlin, 1958.
4. ACHER (R.), CHAUVET (J.) et LENCI (M.-T.). — *Biochim. Biophys. Acta*, 1959, (31), 545 (in 20).
5. ACHER (R.) et FROMAGEOT (C.). — The relationship of oxytocin and vasopressin to active proteins of posterior pituitary origin. In « *The Neurohypophysis* », Butterworth, London, 1957.
6. ALI (M.-N.). — A comparison of some activities of arginine-vasopressine and lysine-vasopressine on kidney function in conscious dogs. *Brit Journ. Pharmacol.*, 1958, (13), 131.
7. ANDERSSON (B.). — Some observations of the neuro hormonal regulation of milk-ejection. *Acta Physiol. Scand.*, 1951, (23), 1-7.
8. ANDERSSON (B.). — The effect of localization of electrical stimulation of certain parts of the brain stem in sheep and goats. *Acta Physiol. Scand.*, 1951, (23), 8-93.
9. ARGENT (D.-E.), ARMSTRONG (D.), JEPSON (J.-B.), KEELE (C.-A.) and PHILLIPS (L.-A.). — *J. Physiol.*, 1954, (124), 18 P. (in 20).
10. ARMSTRONG (D.), JEPSON (J.-B.), KEELE (C.-A.) and STEWART (J.-W.). — *J. Physiol.*, 1957, (135), 340 (in 20).

11. BARGMANN (W.). — Ueber die neurosekretorische Verkrüpfung von Hypothalamus und Neurohypophyse. *Zschr. Zellforsch.*, 1949, (34), 610.
12. BARGMANN (W.). — Structure and function of neurosecretion systems. *Triangle*, 1958, (3), 207.
13. BARGMANN (W.). — Das Zwischenhirn. Hypophysensystem. *Springer*, Berlin, 1954.
14. BARGMANN (W.) et SHARRER (E.). — The site of origin of the hormones of the posterior pituitary. *Amer. Scientist*, 1951, (39), 255.
15. LE BARS (H.), SIMONNET (H.). — Mécanismes physiologiques de l'entretien et du tarissement de la sécrétion lactée. *Rec. Méd. Vét.*, 1953, (129), 725.
16. BECKER (W.). — Die Gewinnung der Residualmilch bei Kühen, Orastin « stark ». *Dtsch. Tierärztl. Wsch.*, 1957, (64), 474-477.
17. BELLER (F.-K.), KRUMHOLZ (K.-H.) et ZEININGER (K.). — Vergleichende oxytocin Bestrungen, gemessen durch den lactogogen. Effect der Milchdrüse (milk ejection). *Acta Endocr.*, 1958, (29), 1.
18. BENSON (G.-K.) et FOLLEY (S.-J.). — Oxytocin as stimulator for the release of prolactin from the anterior pituitary. *Nature*, 1956, (177), 700.
19. BENSON (G.-K.) et FOLLEY (S.-J.). — The effect of oxytocin on mammary gland involution in the rat. *J. Endocr.*, 1957, (16), 189.
20. BERDE (B.). — Recent progress in oxytocin research. 82 *Ch. C. Thomas*, Springfield (U.S.A.), 1959.
21. BERDE (B.), CERLETTI (A.) et KONZETT (H.). — The biologic activity of series of peptides related to oxytocin in « oxytocin ». *Proc. Symp. Montevideo*. Bergamon Press, 1961.
22. BERDE (B.) et CERLETTI (A.). — Démonstration expérimentale de l'action de l'oxytocine sur la glande mammaire. *Gynaecologia*, 1957, (144), 275.
23. BERDE (B.), DOEPFUER (W.) et KONZETT (H.). — Some pharmacological actions of four synthetic analogues of oxytocin. *Brit. J. Pharmacol.*, 1957, (12), 209.
24. BERDE (B.) et CERLETTI (A.). — Ueber die antidiuretische und diuretische Wirkung von Synthetischem Oxytocin in Wasserdiuresersuch an Ratten. *Helv. Physiol. Acta*, 1956, (14), 129.
25. BERDE (B.) and ZELINDER (K.). — 1958. Non publié (in 20).

26. BERTRAND (M.). — *Cours magistral*, Lyon, 1960-1961.
27. BISSET (G.-W.). — The essay of oxytocin and vasopressin in blood and the mechanism of inactivation of these hormones by sodium thioglycollate in « oxytocin ». *Proc. Symp. Montevideo*. Pergamon Press, 1961, p. 380-399.
28. BLANDAU (R.-J.). — On the factors involved in sperm transport through the cervix uteri of the albino rat. *Amer. J. Anat.*, 1945, (77), 253-272.
29. BODIAN (D.). — Nerve endings, neurosecretory substance and lobular organization of the neurohypophysis. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 89, (354), 1951.
30. BOISSONNAS (R.-A.), GUTTMANN (St.), JACQUEN (P.-A.) et WALLER (J.-P.). — Synthèse d'analogues structuraux de l'ocytocine. *Helv. Chim. Acta*, 1956, (39), 1421.
31. BOSCH (K.) und KASER (O.). — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1956, (84), 229 (in 20).
32. BOSCH (K.), IKLE (A.) und KASER (O.). — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1954, (86), 850.
— — *Thesis Basel*, 1954 (in 20).
34. BRAUDE (R.) et MITCHELL (K.-G.). — Observations on the relationship between oxytocin and adrenaline in milk ejection in the cow. *J. Endocrinol.*, 1952, (8), 238-241.
35. BROOKS (F.-P.) et PICKFORD (M.). — The effect of posterior pituitary hormones on the electrolytes in dogs. *J. Physiol.*, 1958, (142), 468.
36. BROOKS (F.-P.) et PICKFORD (M.). — Conditions under which posterior pituitary hormones increase sodium and potassium excretion by the kidney. In « *The Neurohypophysis* », p. 141, Butterworths, London, 1957.
37. BRUNNER (H.), KUSCHINSKY (G.) et PETERS (G.). — Der Einfluss von Oxytocin auf die renale Wasser und Salzausscheidung der Ratte. *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, 1956, (228), 457.
38. PUCY (P.-C.). — The pars nervosa of the bovin hypophysis. *J. Comp. Neurol.*, 1930, (50), 505-519.
39. BURN (J.-H.), DALE (H.-H.). — *Med. Research Council (Brit.)*, 1922 (in 99).
40. CALDEYRO-BARCIA (R.) et POSEIRO (J.-J.). — Oxytocin and contractility of the pregnant human uterus. *Conference on « the Uterus »*, N. Y. Academy of Sciences, Section of Biology, february 12-15, 1958.

41. CALDEYRO-BARCIA (R.), SCIA-BLANCO (Y.), POSEIRO (J.-J.), GONZALES-PANIZZA (V.), MENDEZ-BAUER (C.), FIELITZ (C.), ALVAREZ (H.), POSE et HENDRICKS (C.-H.). — A quantitative study of the action of synthetic oxytocin on the pregnant human uterus. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 1957, (121), 18.
42. CALDEYRO-BARCIA (R.) et SERENO (A.-J.). — The reactivity of human uterus to oxytocin throughout pregnancy. *Symposium on Oxytocin*, Montevideo, août 1959.
43. CALDEYRO-BARCIA (R.), POSE (S.-V.), SICA-BLANCO (Y.), FIELITZ (C.) et CIBILS (L.-A.). — Reproduction. *Annual Review of Physiol.*, 1959, 21), 499-547.
44. CAMPBELL (B.) et PETERSEN (W.-E.). — Milk « let-down » and the orgasm in the human female. *Hum. Biol.*, 1953, (25), 165-168.
45. MC CANN (S.-M.), MACK (P.) et GALE (C.). — The possible role of oxytocin in stimulating the release of Prolactin. *Endocrinol.*, 1959, (64/6), 870-889.
46. CIBILS (L.-A.), POSEIRO (J.-J.) and NORIEGA-GUERRA (L.). — Comparison of the effects on the pregnant human uterus of highly purified natural oxytocin, pitocin, synthetic oxytocin, valyl³ oxytocin and arginine vasopressin in « oxytocin ». *Proc. Symp. Montevideo*. Pergamon Press, 1959, 266.
47. CHAMORRO (M.-A.). — Sur la régulation neuro-hormonale-hypophyse antérieure gonade. *Ann. d'Endocrinol.*, (6), 95, 1945.
48. CHAMORRO (A.) et MINZ (B.). — Sécrétion d'ocytocine et de vasopressine par l'hypothalamus sous l'influence de l'application d'adrénaline sur le cortex cérébral. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 1955, (240), 1.368-1.370.
49. CARBALLO (M.-A.) and MENDEZ-BAUER (C.-J.). — *Proc. and Uruguayan Congr. Obstet. Gynec.*, 1957, (2), 42.
50. CHAUDYRY (R.-R.) and WALKER (J.-M.). — Rate of disappearance of injected oxytocin from the blood. *J. Physiol.*, 1957, (138), 50 P.
51. COCK RILL (J.-R.), MILLER (E.-G.-R.) et KURZBROCK (R.). — Presence of oxytocic substances in urine during labour. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1934, (572), 31.
52. COLLIN (R.). — La neurocrinie hypophysaire. *Rev. Franç. Endocrin.*, 1932, (3), 4.
53. COON (J.-M.). — A new method for the assay of posterior pituitary extracts. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1939, (62), 79-99.

54. COWIE (A.-T.) et FOLLEY (S.-J.). — Neurohypophysial hormones and the mammary gland. In the *Neurohypophysis Butterworth*, London, 1957.
55. CROSS (B.-A.) et HARRIS (G.-W.). — The role of the neurohypophysis in the milk ejection reflex. *J. Endocrinol.*, 1952, (8), 148-61.
56. CROSS (B.-A.) et VAN DYKE (H.-B.). — The effects of highly purified posterior pituitary principles on the lactating mammary gland of the rabbit. *J. Endocrinol.*, 1953, 9, 232-235.
57. CROSS (B.-A.). — In *Pathophysiology Diencephalia*. Curri S.-B. and Martin L. Springer, Vienne, 1958.
58. CROSS (B.-A.). — Suckling Antididiuresis in rabbits. *J. Physiol.*, 1951, (114), 447.
59. CROSS (B.-A.). — The motility and reactivity of the oestrogenised rabbit uterus in vivo, with comparative observations on milk-ejection. *J. Endocrin.*, 1958, (16), 237.
60. CROSS (B.-A.). — On the mechanism of labour in the rabbit. *J. Endocr.*, 1958, (16), 261.
61. CROSS (B.-A.). — The posterior pituitary gland in relation to reproduction and lactation. *Brit. Med. Bull.*, 1955, (11), 151.
62. CROSS (B.-A.). — Neurohormonal mechanisms in emotional inhibition of milk ejection. *J. Endocrin.*, 1955, (12), 29.
63. CSAPO (A.). — The effects of oxytocic substances on the excitability of the uterus. In « *Oxytocin* » *Proc. Symp. Montevideo*. Pergamon Presse, 1959, 100.
64. DALE (H.-H.). — The action of extracts of the pituitary body. *Biochem. J.*, 1909, (4), 427-447.
65. DALE (H.-H.), LAIDLAW (P.-P.). — *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 1912, (4), 75 (in 81).
66. DAUZIER (L.). — Recherches sur les facteurs de la remonte des spermatozoïdes dans les voies génitales femelles (cornes utérines). Etude chez la brebis. *C. R. Soc. Biol.*, 1959, (419), 1.872.
67. DAUZIER (L.). — Physiologie du déplacement des spermatozoïdes dans les voies génitales femelles, chez la brebis et la vache. *Ann. Zootechn.*, 1959, (Série D), 5-37.
68. DEKANSKI (J.). — *Brit. J. Pharmacol.*, 1952, (7), 567 (in 70).

69. VAN DEMARK (N.-L.) et MOELLER (A.-N.). — Speed of spermatozoan transport in reproductive tract of oestrins cow. *Amer. J. Physiol.*, 1951, (165), 674-679.
70. VAN DEMARK (N.-L.) et HAYS (R.-L.). — Effect of stimulation of the reproductive organs of the cow on the release of an oxytocin like substance. *Endocrinology*, 1953, (52), 634-637.
71. VAN DEMARK (N.-L.) et HAYS (R.-L.). — Uterine motility responses to mating. *Amer. J. Physiol.*, 1952, (170), 518-521.
72. VAN DEMARK (N.-L.) and HAYS (R.-L.). — *Amer. J. Physiol.*, 1955, 183, 510.
73. VAN DEMARK (N.-L.) and HAYS (R.-L.). — Fertility and sterility, 1954, (51), 131 (in 194).
74. DENAMUR (R.). — Action de doses répétées d'oocytocine sur la sécrétion du lait chez la chèvre. *C. R. Soc. Biol.*, 1953, (147), 88-92.
75. DENAMUR et MARTINET (J.). — Sensibilité de la glande mammaire de la chèvre aux hormones hypophysaires. *C. R. Soc. Biol.*, 1953, (147), 1.217-1.220.
76. DEY (F.-L.), FIXCHER (C.) et RANSON (J.-W.). — Disturbance in pregnancy and labour in guinea pigs with hypothalamic lesions. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1941, (42), 459-466.
77. DICKER (S.-E.) et HELLER. — The renal action of posterior pituitary extract and its fractions as analysed by clearance experiments on rats. *J. Physiol.*, 1946, (104), 353-360.
78. DICKER (S.-E.) et TYLER (C.). — Vasopressor and oxytocic activities of the pituitary glands of rats, guinea pig and cats and of human foetuses. *J. Physiol.*, 1953, (121), 206-214.
79. DICKER (S.-E.) et TYLER. — Estimation of the antidiuretic vasopressor and oxytocic hormones in the pituitary gland of dogs and puppies. *J. Physiol.*, 1953, (120), 141-145.
80. DICKER (S.-E.) et TYLER (C.). — Inactivation of oxytocin and vasopressin by blood plasma of pregnant women. *J. Obstetr. Gynaec. Brit.*, 1956, (63), 690.
81. VAN DEN DRIESSCHE (R.). — Considérations sur la nature ocytocique du sérum humain en dehors de la gestation et durant la grossesse. *Gyn. Obst. Fr.*, 1956, (55), 34-44.

82. DUPLEY (H.-W.). — Some observations on the active principles of the pituitary gland. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1919, (14), 295-312.
83. VAN DYKE (H.-B.), CHOW (B.-F.), GREEP (R.-O.) et ROTHEN (A.). — The isolation of a protein from the pars neuralis of the ox pituitary with constant oxytocic pressor and diuresis inhibiting activities. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1942, (74), 190-209.
84. VAN DYKE (H.-B.). — Some features of the pharmacology of oxytocin in « oxytocin ». *Proc. Symp. Montevideo*.
85. VAN DYKE (H.-B.), ADAMSONS (K. Jr) and ENGEL (S.L.). — *Pergamon Press*, 1961, 48-67.
The storage and liberation of neurohypophysial hormones. *The neurohypophysis*, p. 65. Butterworth, London, 1957.
86. VAN DYKE (H.-B.), ADAMSONS (K. Jr.) and ENGEL (S.-L.). — Aspects of the biochemistry and physiology of the neurohypophysial hormones. In *Recent Progr. Hormones Res.*, New York, 1955.
87. ELY (F.), PETERSEN (W.-E.). — Factors involved in the ejection of milk. *J. Dairy Sci.*, 1941, (24), 211-223.
88. EVANS (E.-I.). — The transport of spermatozoa in the dog. *Amer. J. Physiol.*, 1933, (105), 287-293.
89. FEKETE (K.). — *Endokrinologie*, 1930, 7, 364 (in 84).
90. FERGUSON (J.-K.-W.). — A study of the motility of the intact uterus at term. *Surg. Gynec. and Obstet.*, 1941, (73), 359-366.
91. FERNEY (J.). — Emploi des hormones sexuelles en thérapeutique. *Rev. Méd. Vét.*, 1958, (59), 20 P.
92. FERNEY (J.). — *Cours magistral*, Lyon, 1961-1962.
93. FISCHER (C.) and INGRAM (W.-R.). — The effect of interruption of the supraoptic hypophyseal tracts on the antidiuretic pressor and oxytocic activity of the posterior lobe of the hypophysis. *Endocrinology*, 1936, (20), 762.
94. FISCHER (C.), INGRAM (W.-R.) et RANSON (S.-W.). — Diabetes insipidus. *Ann. Arbor. Michigan*. Edwards Bros. Inc., 1938.
95. FISCHER (C.), RANSON (S.-W.) et MAGOUN (H.-W.). — Dys-tocia in diabetes insipidus. *Amer. J. Obst. Gynaec.*, 1938, (36), 1.
96. FITZPATRICK (R.). — In « *The Neurohypophysis* ». Ed. Heller H., 1957, Bullerworths, London.

97. FITZPATRICK (R.-J.). — The estimation of small amounts of oxytocin in blood. Ed. R. Caldeyro-Barcia and H. Heller. In « *Oxytocin* », Pergamon Press, Oxford, London, New York, Paris, 1960, 358-376.
98. FLOREY (H.) et WALTON (A.). — Uterine fistula used to determine the mechanisms of ascent of the spermatozoan in the female genital tract. *J. Physiol.*, 1932, (74), 5 P.
99. FOLLEY (S.-J.). — The physiology and biochemistry of lactation. *Oliver and Boyd*, 1956, Edinburgh.
100. FRASER (A.-M.). — The action of the oxytocic hormone of the pituitary gland on urine secretion. *J. Physiol.*, 1942, (101), 236.
101. FRIBERG (D.). — The antidiuretic effect of coitus in human subjects. *Acta Endocrin. Copenhagen*, 1953, (12) 193-196.
102. FROMAGEOT (P.), CLAUSER (H.) et MAIER-HUSER (H.), PLONGERON (R.). — Purification des hormones du lobe postérieur de l'hypophyse de bœuf. L'ocytocine. *Biochim. et Biophys. Acta*, 1953, (12), 252.
103. GADDUM (J.-H.). — Some properties of the separated active principles of the pituitary (posterior lobe). *J. Physiol.*, 1928, (65), 434.
104. GADDUM (J.-H.). — *Brit. J. Pharmacol.*, 1953, (8), 321 (in 112).
105. GAINES (W.-L.). — A contribution to the physiology of lactation. *Amer. J. Physiol.*, 38, (285), 1915.
106. GUNTHER (M.). — The posterior pituitary and labour. *Brit. Med. J.*, 1948, (1), 567.
107. GUTTMANN (S.-E.), JAQUENOUD (R.-A.), KONZETT (H.) et BERDE (B.). — Ein Nonapeptid mit oxytocin hemmenden Eigenschaften. *Naturwissenschaften*, 1957, (44), 632.
108. GYEMERK (L.) and FEKETE (G.). — On the vasopressor and antidiuretic activities of synthetic oxytocin. *Experientia*, 1955, (11), 238.
109. HAMMOND (J.). — The physiology of milk and butterfat secretion. *Vet. Rec.*, 1936, (48), 519-535.
110. HANSTRÖM (B.). — Reflections on the secretory role of brain. *Nova Acta Reg. Soc. Sci. Uppsala*, 1957, (17), 1.
111. HARRIS (G.-W.) et PICKLES (V.-R.). — Reflex stimulation of the neurohypophysis (posterior pituitary gland) and the nature of posterior pituitary hormones. *Nature*, 1953, (172), 1.049.

112. HARRIS (G.-W.). — Neural control of the pituitary gland. *Arnold*, London, 1955.
113. HARRIS (G.-W.). — The innervation and actions of the neuro-hypophysis. An investigation using the method of remote control stimulation. *Philos. Trans.*, 1947, (232), 385-441.
114. HARRIS (G.-W.) et JACOBSON (D.). — Functional grafts of the anterior pituitary gland. *Proc. Roy. Soc. B.*, 1952, (130), 263-276.
115. HARTMAN (C.-G.) et BALL (J.). — On the almost instantaneous transport of spermatozoa through the cervix and uterus of the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y.*, 1930, (28), 312-314.
116. HATERIUS (H.-O.) et FERGUSON (J.-K.-W.). — Evidence for the hormonal nature of the oxytocic principle of the hypophysis. *Amer. J. Physiol.*, 1938, (124), 314-321.
117. HAWKER (R.). — Oxytocin and an unidentified oxytocic substance in extracts of blood in « oxytocin ». *Proc. Symp. Montevideo*. Pergamon Press, 425.
118. HAWKER (R.-W.). — Inactivation of antidiuretic hormone and oxytocin during pregnancy. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1956, (41), 301.
119. HAYS (R.-L.), VAN DEMARK (N.-L.) et ORMISTON (E.-F.). — Effet de l'ocytocine et de l'adrénaline sur le taux de conception des vaches. *J. of Dairy Sci.*, 1958, (41), n° 9, 1.376-1.379.
120. HEINDERICH (A.). — Le lait résiduel et son importance dans la thérapeutique de la mammite chronique de la vache. *Tierärzte. Umsch.*, 1956, (11), 204-207.
121. HELLER (H.). — The metabolism and fate of the neuro-hypophysial principles. In « *The Neurohypophysis* », 1957, 77, Butterworth, London.
122. HELLMAN (L.-M.), HARRIS (J.-S.) and REYNOLDS (S.-R.-M.). — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1959, (41), 230 (in 117).
123. HERRING (P.-T.). — The histological appearance of the mammalian pituitary body. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1908, (1), 121-159.
124. HILD (W.) et ZETLER (G.). — Über das Vorkommen der Hypophysenhinterlappen hormone im Zwischenhirn. *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, 1951, (213), 139.
125. HILD (W.) et ZETLER (G.). — Vergleichende Untersuchungen über das Vorkommen der Hypophysenhinterlappen hormone in Zwischenhirn einiger Säugetiere. *Dtsch. Zeitschr. Nervenheilk.*, 1952, (167), 205-214.

126. HILD (W.) et ZELTER. — Neurosekretion und Hormonvorkommen im Zwischenhirn des Menschen. *Klin. Wschr. Jg.*, 1952, (30), 433-439.
127. HILD (N.) et ZETLER (G.). — Über die Funktion des Neurosekrets im Zwischenhirn Hypophysensystem als Trägersubstanz für Vasopressin, Adiuretin und Oxytocin. *Zeitschr. gas. exper. Med.*, 1953, (120), 236-243.
128. HILD (W.) et ZETLER (G.). — Experimenteller Beweis für die Entstehung der dog hyophysenhinterlappenwirkstoffe im Hypothalamus. *Pflügers Arch. Physiol.*, 1953, (257), 169.
129. HOLLAND (R.), CROSS (B.-A.) et SAWYER (C.-H.). — Milk ejection in the rabbit in response to intracarotid injection of hypertonic saline. *Fed. Proc.*, 1958, (17), 73.
130. HOLTON (P.). — A modification of the methode of Dale and Laidlaw for standardisation of Posterior Pituitary extract. *Brit. J. Pharmacol.*, 1948, (3), 328-334.
131. HONORE (L.-H.) et LLOYD (S.-M.). — Posterior lobe hormones on the vascular response of the male after castration. *J. Physiol. G. B.*, 1961, (155), 2, 61.
132. HORSTER (F.-A.). — Die Beeinflussung eines experimentellen Stanungsödems der Ratte durch Oxytocin. *Klin. Wschr. Dtsch.*, 1960, (38), n° 17, 879.
133. HOUSSAY (B.-A.). — Action de l'hypophysectomie sur la grossesse et la sécrétion lactée chez la chienne. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, (120), 496.
134. IRVING (G.-W.), DYER (H.-M.), et DU VIGNEAUD. — Purification of the pressor principle of the posterior lobe of the pituitary gland by electrophoresis. *J. Ann. Chem. Soc.*, 1941, (63), 503-507.
135. JACOBSON (H.-N.) et KELLOG (R.-H.). — Isotonic NaCl diuresis in rats. Antidiuresis and chloruresis produced by posterior pituitary extracts. *Am. J. Physiol.*, 1956, (184), 376-385.
136. JALON (G. DE). — *Farmacoterap. Actual.* (Madrid), 1947, 4, 177.
137. JUNG (H.). — Ueber den Wirkungsmechanismus des Oxytocins. *Arch. Gynäh.*, 1957, (190), 194.
138. JUNG (H.). — The effect of Oxytocin on the mechanism of uterine excitation. In « *Oxytocin* » 87. Pergamon, 1960, London.

139. KALLIALA (H.) et KARVONEN (M.-J.). — Antidiuresis during suckling in lactating women. *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.*, 1951, (29), 233-241.
140. KAMM (O.), ALLDRICH (T.-B.), GIOTE (I.-W.), ROWE (L.-W.) et BUGBEE (E.-P.). — The active principles of the posterior lobe of the pituitary gland. *J. Am. Chem. Soc.*, 1928, (50), 573-601.
141. KATSOYANNIS (P.-G.). — Oxypressin, a synthetic octapeptide amide with hormonal properties. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, (79), 109-111.
142. KIVALO (E.) et TALANTI (S.). — The neurosecretory substance in the hypothalamic-hypophysial system of the horse. *Acta Endocr.*, 1957, (26), 128.
143. KOCHMAN (M.). — *Hoppe Seyler's T. Physiol. Chem.*, 1921, 115, 305 (in 20).
144. KONZETT (H.). — Zur Uteruswirkung eines oxytocin-homologen Polypeptids. *Helv. Physiol. Acta*, 1957, (15), 419.
145. KONZETT (H.), BERDE (B.) et CERLETTI (A.). — Syntocinon, ein synthetisches uteruswirksames hypophysenhinterlappenhormon. *Schweiz. med. Wschr.*, 1956, (86), 226-229.
146. KONZETT (H.) et BERDE (B.). — The biological activity of a new analogue of oxytocin in which the Tyrosyl group is replaced by phenylaknlyl. *Brit. J. Pharmacol.*, 1959, (14), 133-136.
147. KONZETT (H.) et BERDE (B.). — *Brit. J. Pharmacol.*, 1959, 14, 133 (in 20).
148. KREHBIEL (R.-H.) et CARSTENS (S.-G.-P.). — Roentgen studies of the mechanism involved in sperm transport in the female rabbit. *Amer. J. Physiol.*, 1939, (125), 571-577.
149. LABOUCHE (C.). — Action des extraits post-hypophysaires à activité ocytotique sur la rétention physiologique du lait chez la femelle bovine en milieu tropical. *C. R. Soc. Biol.*, 1957, (151), 1.171.
150. LAKSHMANAN (S.), SHAW (J.-C.), MC DOWELL (R.-E.), ELLMORE (M.-F.) et FOHAMAN (M.-H.). — Short-interval milking as a physiological technique : Effect of frequent milking with the aid of oxytocin on milk and milk fat production. *J. Dairy Sci. U.S.A.*, 1958, (41), (11), 1.601-1.608.

151. LARSON (E.). — Tolerance and fate of posterior lobe pituitary extract. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 1935, (54), 151.
152. LESBRE (G.). — Recherches expérimentales sur la sécrétion ocytotique. *Thèse Doct. Pharmacie*, Toulouse, 1960.
153. LINZELL (J.-L.). — Some observations on the contractile tissue of the mammary glands. *J. Physiol.*, 1955, (130), 257.
154. LEWIS (G.-P.). — *J. Physiol.*, 1958, 140, 285 (in 20).
155. LIGHT (A.) et DU VIGNEAUD (V.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y.*, 1958 (98), 692 (in 20).
156. LINZELL (J.-L.). — The contractibility of the alveoli of the mammary gland. *J. Physiol.*, 1954, (123), 32 P.
157. LIVERNIORE (A.-H.) et DU VIGNEAUD (V.). — Preparation of high potency oxytocic material by the use of counter-current distribution. *J. Biol. Chem.*, 1949, 180, 365.
158. MARANON (G.). — Diabetes insipidus and uterine atony. *Brit. Med. J.*, 1946, (2), 769-771.
159. MELVILLE (K.-I.). — *J. exp. Med.*, 1937, 65, 415 (in 152).
160. MELVILLE (K.-I.) et VARNA (D.-R.). — Synthetic oxytocin as an antagonist of experimental cardiac anoxic changes in rabbits. *Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy*, 1961, (17), (2), 218-223.
161. MERGER (R.), LEVY (J.) et MELCHIOR (J.). — L'ocytocine synthétique en perfusion lente au cours du travail de l'accouchement. *Presse Méd.*, 1964, (72), (5), 253-255.
162. MILLAR (R.). — Forces observed during coitus in thoroughbreds. *Aust Veter. J.*, 1952, (28), 127-128.
163. MIRSKY (I.-A.) et PERISUTTI (G.). — The insulin-like action of oxytocin on adipose tissue. *Biochim. Biophys. Acta*, 1961, (50) (3), 603-604.
164. MULLER (A.). — Studien über die Uterus-motilität. Messmethode-Testung der Wehenbereitschaft. *Arch. Gynäk.*, 1958, (191), 65.
165. NEUHAUS (U.). — Importance de l'ocytocine pour la sécrétion lactée. *Dtsch. Tierärztl. Wsch.*, 1956, (63), 467-469.
166. NEWTON (M.) et EGLI (G.-E.). — The effect of intranasal administration of oxytocin on the let-down of milk in lactating women. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1958 (76), 103-107.

167. NEWTON (M.) et NEWTON (N.-R.). — The let-down reflex in human lactation. *J. Pedriat.*, 1948, (33), 698.
168. NIXON (W.-C.-W.) et SMUTH (C.-N.). — Oxytocin on obstetrics and gynecology. *Triangle*, 1958, (3), 239.
169. OLIVECRONA (H.) et BURN (H.-J.). — Visceral functions of the nervous system. *Ann. Rev. Physiol.*, 1955, (17), 293.
170. OLIVECRONA (H.). — Paraventricular nucleous and pituitary gland. *Acta Physiol. Scand.*, 1957, (40), 136.
171. OTT (I.) et SCOTT (J.-C.). — The action of infundibulin upon the mammary secretion. *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.*, 1910, (8), 48-49.
172. PAGE (E.-W.). — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1946, (52), 1014 (in 20).
173. PATON (D.-N.) et WATSON (A.). — The actions of pituitrin, adrenalin and barium on the circulation of the bird. *J. Physiol.*, 1912, (44), 413.
174. PANISSET (J.-C.), BEALNES (A.). — The effect of oxytocin on experimental cardiac arrhythmies. *Rev. Canad. Biol.*, 1961, (20), (1), 47-53.
175. PARDOE (A.-V.) et WEATHERALL (M.). — The intracellular localization of oxytocic and vasopressor substances in the pituitary gland of rats. *J. Physiol.*, 1955, (127), 201.
176. PEETERS (G.). — Nebennieren und renale oxytocin Wirkungen bei der Ratte. *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, 1959, (235), 335-343.
177. PEETERS (G.) et COUSSENS (R.). — The influence of milking act on the diuresis of the lactating cow. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1950, (84), 209-220.
178. PEETERS (G.), MASSART (L.) et COUSSENS (R.). — L'éjection du lait chez les bovidés. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1947, (75), 85-89.
179. PETERSEN (W.-E.). — Lactation. *Physiol. Rev.*, 1944, (24), 340-371.
180. PICKLES (V.-R.). — Blood-flow estimation as indices of mammary activity. *J. Obstet. Gynec. Brit. Emp.*, 1953, (60), 301-311.
181. PIERCE (J.-G.) et DU VIGNEAUD (V.). — Studies on high potency oxytocic material from beef posterior pituitary lobes. *J. Biol. Chem.*, 1950, (186), 77-84.
182. POPENOE (E.-A.), LAWLER (H.-C.) et DU VIGNEAUD (V.). — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, (74), 3.713 (in 194).

183. POSEIRO (J.-J.) et NORIEGA-GUERRA (L.). — Dose-Response Relationships in uterine effects of oxytocin infusion. In « *Oxytocin* », 158.
184. POTTS (A.-M.) et GALLAGHER (T.-F.). — Separation of the posterior pituitary principles by chromatographic adsorption. *J. Biol. Chem.*, 1941, (140), P. 103.
185. RESSLER (C.). — The cyclic disulfide ring of oxytocin. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1956, (92), 725.
186. RESSLER (C.) et DU VIGNEAUD (V.). — The isoglutamine isomer of oxytocin : its synthesis and comparison with oxytocin. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, (79), 4511.
187. RESSLER (C.). — Inactivations of oxytocin suggesting peptide denaturation. *Science*, 1958, (128), 1.281.
188. RESSLER (C.) et RACHELE (J.-R.). — Further properties of isoglutamine-oxytocin : inhibition of pressor activity of vasopressin. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1958, (98), 170.
189. REYNOLDS (S.-R.-M.). — Study on the uterus. I. A method of recording uterine activity in chronic experiments on unanaesthetized animals. *Amer. J. Physiol.*, 1930, (92), 420-429.
190. REYNOLDS (S.-R.-M.), LUBIN (S.), WALTMAN (R.), DELSON (B.), et TISDALL (L.). — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1950, (59), 1.062 (in 194).
191. RICHARDSON (K.-C.). — Contractile tissues in the mammary gland, with special reference to myoepithelium in the goat. *Proc. Soc. Biol. Sci.*, 1949, (136), 30.
192. ROWSON (L.-E.). — The movement of radio-opaque material in the bovine uterine tract. *Brit. Vet. J.*, 1955, (111), 334-342.
193. RUCKEBUSCH (Y.) et JOUBERT (L.). — L'Ocytocine : son rôle dans la descente du lait. *Rev. Méd. Vét.*, 1960, (61), 241-262.
— RUCKEBUSCH (Y.) et JOUBERT (L.). — Thérapeutique hormonale des mammites bovines. Vidange mécanique de la mamelle par l'ocytocine. *Bull. Soc. Sci. Vét. Lyon*, 1959, (61), 111-115.
194. RUCKEBUSCH (Y.). — La Neurohypophyse. *Rev. Corps Santé Armées*, 1960, (6), 1-24.
— RUCKEBUSCH (Y.) et RUCKEBUSCH (M.). — Sur l'activité ocytocimimétique du complexe nucléaire amygdalien et des noyaux gris de la base du cerveau chez les mammifères. *C. R. Soc. Biol.*, 1960, (124), (3), 603.

195. RUDINGER (J.), HONZL (J.) et ZAORAL (M.). — Synthesis in the oxytocin field. IV. Two analogues. *Coll. trav. chim. Tcheosl.*, 1956, (21), 770.
196. SAWYER (W.-H.). — Posterior pituitary extracts and excretion of electrolytes by the rat. *Amer. J. Physiol.*, 1952, (169), 583-587.
197. SAWYER (W.-H.). — Inactivation of oxytocin by homogenates of uteri and other tissues from normal and pregnant rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1954, (87), 463.
198. SCHACHTER (M.). — *Brit. J. Pharmacol.*, 1956, (11), 111 (in 205).
199. SCHARRER (E.). — Die Lichtempfindlichkeit blinder Elritzen (Untersuchungen über das Zwischenlärn der Fische I). *Tschr. vergl. Physiol.*, 1928, (7), 1.
200. SCHARRER (E.). — Die Sekretproduktion in Zwischenlärn einiger Fische (Untersuchungen über das Zwischenlärn der Fische III). *Tschr. vergl. Physiol.*, 1932, (17), 491.
201. SCHARRER (E.) et SCHARRER (B.). — Neurosekretion. In *Handt. d. Mikr. Anatomie des Menschen VI/S*, p. 953, Springer, Berlin, 1954.
202. SCHARRER (E.) et SCHARRER (B.). — Hormones produced by neurosecretory cells. *Recent Progr. Hormone Res.*, 1954, p. 183.
203. SCHUBEL (K.) et GEHLEN (W.). — Eine neue zuverlässige Methode zur Standardisierung von Hypophysenhinterlappenextrakten. *Arch. Exper. Pathol. Pharmacol.*, 1933, (173), 633-641.
204. SEMM (K.). — Das Wehenproblem mit besonderer Berücksichtigung des Oxytocin-Oxytocinasehaushaltes. *Beilage zur : Z. Geburtsh.*, 1960, (154), 720.
205. SEMM (K.). — The significance of oxytocinase in pregnancy and labour in « Oxytocin ». *Proc. Symp. Montevideo*, Pergamon Press, 1961, p. 336.
206. SICA-BLANCO (Y.) et SALA (N.-L.). — Uterine contractibility at the beginning and end of an oxytocin infusion. In « *Oxytocin* », p. 127.
207. SMITH (P.-E.). — The non essentiality of the posterior pituitary in parturition. *Amer. J. Physiol.*, 1932, (99), 345.
208. SMITH (P.-E.). — Non-essentiality of hypophysis for maintenance of pregnancy in rhesus monkeys. *Anat. Rec.*, 1946, (94), 497.

209. SMYTH (C.-N.). -- Uterine irritability. The concept and its chemical applications exemplified by the oxytocin-sensitivity test. *Lancet*, 1958, (237), 1.273.
210. SMYTH (C.-N.). -- Effect of valyl-oxytocin on the human subject. *Brit. Med. J.*, 1958, (10), 856.
211. STARKE (N.-C.). -- The rate of sperm travel in the genital tract of the ewe. *Onderstepoort J.*, 1949, (22), 415-525.
212. STEYLE (R.-L.) et FRASER (A.-M.). -- The purification of the pressor and oxytocic hormones of the pituitary gland and some observations on the chemistry of the products. *J. Pharmacol.*, 1935, (55), 136.
213. STUTINSKY (F.). -- Sur l'aspect morphologique de certaines terminaisons nerveuses dans la neuro-hypophyse du bœuf. *Bull. Assoc. Anat.*, 1947, (52), 452.
214. STUTINSKY (F.). -- Sur l'origine de la substance gomori-positive du complexe hypothalamo-hypophysaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1952, (146), 367.
215. SUZOR (R.), JURET (P.) et POLI-MARCHETTI (P.). -- Variations du pouvoir ocytogène sérique au cours de la grossesse. *Gyn. Obst.*, 1952, (51), 122.
216. SYBIL LLOYD. -- The vascular response of the rat during the reproductive cycle. *J. Physiol.*, 1959, (148), 625-632.
217. TANAKA (K.) et NAKAJO (S.). -- Participation of neuro-hypophysial hormone in oviposition in the hen. *Endocrinol.*, 1962, (70), (4), 453-458.
218. THEOBALD (G.-W.). -- The separate release of oxytocin and A.D.H. *J. Physiol.*, 1958, 141, 30 P.
219. THOMSON (W.-B.). -- The effect of oxytocin and vasopressin and of phenylalanyl³-oxytocin on the urinary excretion of water and electrolytes in man. *J. Physiol.*, 1960, (150), 284-294.
220. THOMPSON (R.-E.). -- *J. Pharmacol.*, 1944, (80), 373 (in 219).
221. TINDAL (J.-S.) et YOKOYAMA (A.). -- Assay of oxytocin by the milk ejection response in the anesthetized lactating guinea pig. *National Institute for Research in dairying*, Shinfield, Reading, England, 1962.
222. TRENDLENBURG (P.). -- *Arch. Exptl. Path. Pharmacol.*, 1928, (138), 301 (in 20).
223. TUPPY (H.). -- The amino-acid sequence in oxytocin. *Biochim. and Biophys. Acta*, 1953, (11), 449.
224. TUPPY (H.) et NESVADBA (H.). -- *Mh. Chem.*, 1957, (88), 977 (in 225).

225. TUPPY (H.). — Biochemical studies of oxytocinase in « Oxytocin ». *Proc. Symp. Montevideo*, Pergamon Press, Oxford, London, New York, Paris, 1961, 315.
226. TURNER (R.-A.), PIERCE (J.-G.) et DU VIGNEAUD (V.). — The purification and the amino-acid content of vasopressin preparations. *J. Biol. Chem.*, 1951, (191), 21-28.
227. VARANGOT (J.) et COTE (M.). — *Gynéc. et Obstét.*, 1955, 54, 149 (in 228).
228. VARANGOT (J.) et YBERT (P.). — Le traitement de l'engorgement mammaire par l'ocytocine post-hypophysaire. *Semaine des Hôpitaux*, 1955, (31), 1.026.
229. VERNEY (E.-B.). — Antidiuretic hormone and the factors which determine its release. *Proc. Roy. Soc. London B.*, 1947, (135), 25-106.
230. DU VIGNEAUD (V.), RESSLER (C.), SWAN (J.-M.), ROBERTS (C.-W.), KATSOYANNIS (P.-G.) et GORDON (S.). — The synthesis of an octapeptide amide with the hormonal activity of oxytocin. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, (75), 4.879-4.880.
231. DU VIGNEAUD (V.), LAWLER (H.-C.) et POPENOE (E.-A.). — Enzymatic cleavage of glycinamide from vasopressin and a proposed structure for the pressor antidiuretic hormone of the posterior pituitary. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, (75), 4.880-4.881.
232. DU VIGNEAUD (V.), GISH (D.-I.) et KATSOYANNIS (P.-G.). — A synthetic preparation possessing biological properties associated with arginine-vasopressin. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1954, (75), 4.751-4.752.
233. WERLE (E.) et EFFKEMANN (G.). — *Arch. Gynäk.*, 1941, (171), 286 (in 237).
234. WERLE (E.), HEVELKE (A.) et BUTHMANN (K.). — *Biochem. Z.*, 1941, (309), 270 (ibid.).
235. WERLE (E.), SEMM (K.) et ENZENBACH (R.). — *Arch. Gynäk.*, 1950, (177), 211 (ibid.).
236. WERLE (E.) et SEMM (K.). — *Klin. Wschr.*, 1951, (29), 544 (ibid.).
237. WERLE (E.) et SEMM (K.). — Ueber die Oxytocinase das Schwangerenblutes. *Arch. Gynäk.*, 1956, (187), 449.
238. WHITTESTONE (W.-G.). — The milk-ejection activity of extracts of the posterior pituitary gland. *J. Endocrinol.*, 1952, (8), 89-95.

239. WICINSKI (R.), JASKIEWICZ (J.), LATOCHA (W.), WISZNIEWSKA (A.), WISZNIEWSKI (R.), ZASTOWT (O.) et OLEJEWSKA (Z.). — *Schweiz. Rdsch. Med.*, 1958, (10), 245 (in 20).
240. WINGSTRAND (K.-G.). — Neurosecretion and antidiuretic activity in chick embryo with remarks on the sub-commisural organ. *Archiv. für Zoologi.*, 1953, (6), 41-67.
241. WOODBURY (R.-A.) et ABREU (B.-E.). — Influence of oxytocin (pitocin) upon the heart and blood pressure of the chicken, rabbit, cat, dog and turtle. *Amer. J. Physiol.*, 1944, (144), 114.
242. ZELTER (G.) et HILD. — Ueber die neurosekretorische Tätigkeit des hypothalamischneurohypophysären Systems der Säugetiere. *Publicazioni Stazione Zoologica Napoli*, 1954, (24), 15-17.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
PREMIÈRE PARTIE. — <i>L'hormone ocytocique</i>	11
CHAPITRE I. — Historique	11
CHAPITRE II. — Propriétés physico-chimiques de l'ocytocine	13
1. Extraction	13
2. Caractères physico-chimiques	14
3. Formule de constitution	15
CHAPITRE III. — Dosages biologiques	19
CHAPITRE IV. — Analogues synthétiques de l'ocytocine	25
CHAPITRE V. — Production d'ocytocine dans l'organisme	29
1. Lieu de formation	29
2. Régulation	31
3. Rapport : $\frac{\text{ocytocine}}{\text{vasopressine}}$	33
4. Destinée de l'ocytocine	35
DEUXIÈME PARTIE. — <i>Rôle physiologique</i>	39
CHAPITRE I. — Ocytocine et parturition	41
CHAPITRE II. — Ocytocine et rapprochement sexuel	49
CHAPITRE III. — Ocytocine et lactation	51
CHAPITRE IV. — Effets accessoires	57

TROISIÈME PARTIE. — <i>Applications thérapeutiques</i>	63
CHAPITRE I. — Modification de la motricité utérine	65
1. Dans la fécondation	65
2. Dans le part	65
3. Dans la rétention placentaire	69
4. Dans la vidange de la matrice	69
5. Dans les métrorragies	70
CHAPITRE II. — Vidange de la glande mammaire	73
RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	77
BIBLIOGRAPHIE	79

